

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年 1 月 29 日 (29.01.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/009545 A1(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 209/12,  
A61K 31/404, A61P 25/00, 25/28, 43/00

(SUZUKI, Hiroto) [JP/JP]; 〒136-8908 東京都江東区新砂 1 丁目 2 番 10 号 明治乳業株式会社医薬事業部内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/009244

(22) 国際出願日: 2003 年 7 月 22 日 (22.07.2003)

(74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町 1 丁目 3 番 6 号共同ビル Tokyo (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-211327 2002 年 7 月 19 日 (19.07.2002) JP

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 明治乳業株式会社 (MEIJI DAIRIES CORPORATION) [JP/JP]; 〒136-8908 東京都江東区新砂 1 丁目 2 番 10 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): リューバン (LUU, Bang) [FR/FR]; F-67070 ストラスブール, パライスパスカル街 5 Strasbourg (FR). クーワージャリ (COOWAR, Djallil) [FR/FR]; F-67070 ストラスブール, パライスパスカル街 5 Strasbourg (FR). モイヤーエレン (MOHIER, Ellane) [FR/FR]; F-67070 ストラスブール, パライスパスカル街 5 Strasbourg (FR). 山田昌司 (YAMADA, Masashi) [JP/JP]; 〒136-8908 東京都江東区新砂 1 丁目 2 番 10 号 明治乳業株式会社医薬事業部内 Tokyo (JP). 須磨幸恵 (SUMA, Yukie) [JP/JP]; 〒136-8908 東京都江東区新砂 1 丁目 2 番 10 号 明治乳業株式会社医薬事業部内 Tokyo (JP). 鈴木啓仁

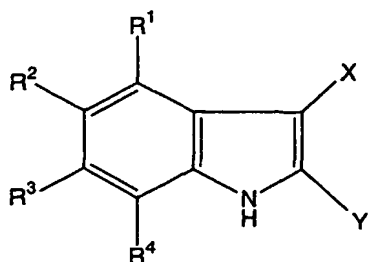
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: INDOLE DERIVATIVES AND DRUGS CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称: インドール誘導体及びこれを含む医薬



(1)

(57) Abstract: An indole derivative represented by the following general formula (1) or its salt and a drug and a stem cell differentiation promoter containing the same as the active ingredient: (1) wherein at least one of R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> represents C<sub>1-20</sub> alkoxy, while the remainders represent hydrogen, C<sub>1-6</sub> alkyl, acetyl or hydroxy; and one of X and Y represents -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH (wherein n is from 0 to 30) while the other represents hydrogen. Because of having an effect of inducing the differentiation of nerve stem cells specifically into nerve cells, the above indole derivative (1) is useful as drugs such as a preventive and a remedy for neuropathy.

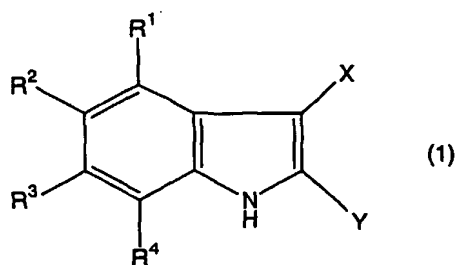
[続葉有]

WO 2004/009545 A1



(57) 要約:

一般式 (1)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ の少なくとも1つは炭素数1～20のアルコキシ基を示し、残余は水素原子、炭素数1～6のアルキル基、アセチル基又は水酸基を示す。 $X$ 及び $Y$ のいずれか一方は $-(CH_2)_nOH$  ( $n$ は0～30の数を示す)を示し、他方は水素原子を示す)

で表わされるインドール誘導体又はその塩、及びこれを有効成分とする医薬、幹細胞分化促進剤。

本発明のインドール誘導体 (1) は、神経幹細胞を特異的に神経細胞へと分化誘導する作用を有し、神経細胞の脱落・変性による脳機能障害や、神経障害の予防・治療薬等の医薬として有用である。

## 明細書

### インドール誘導体及びこれを含有する医薬

#### 技術分野

本発明は、優れた神経細胞分化誘導作用を有し、脳細胞を含む全神経細胞の脱落あるいは傷害によって引起される脳機能障害及び神経障害などの予防・治療薬として有用なインドール誘導体、並びにこれを有効成分とする医薬に関する。

#### 背景技術

アルツハイマー痴呆症、パーキンソン病は、神経細胞の変性脱落による脳機能障害である。アルツハイマー痴呆症に対しては、コリン・エステラーゼ阻害薬やムスカリン受容体作動薬を用いた治療が行われている。また、パーキンソン病に対しては、ドーパミンの投与あるいはドーパミン様作動薬の投与が行われている。しかし、これら薬剤による治療は対症療法であり、一時的に症状は改善されるが、病態の進行を止めたり遅らせたりするわけではない。

運動麻痺は、運動中枢から筋肉に至るまでの運動神経の障害によって随意運動ができない疾患である。大脳から脊髄前角細胞に至る上位運動神経の障害によるものを中枢性麻痺といい、脊髄前角細胞から筋肉に至る下位神経の障害によるものを末梢性麻痺という。運動麻痺は部位により、単麻痺（一肢のみの麻痺）、片麻痺（一側上下肢の麻痺）、対麻痺（両下肢の麻痺）、四肢麻痺に分けられる。個々の症状に合った治療法（リハビリテーション、神経移植）が施されているが、障害のある神経細胞を再生する治療薬はない。

上記疾患の予防・治療に対して、神経成長因子（NGF）あるいは脳由来神経栄養因子（BDNF）などの神経栄養因子を用いることも考えられる。しかし、これらの因子は、分子量の大きいペプチドであるため、生体内で容易に分解を受

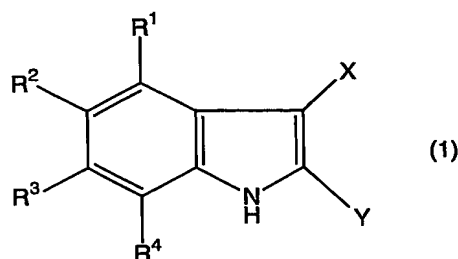
け、また血液脳関門を通過できないことから、投与方法が著しく限定されるという問題がある。

従って、本発明の目的は、血液脳関門を通過し得る低分子量で、脱落・変性した神経細胞を修復・再生し、種々の神経障害を改善する化合物を提供することにある。

## 発明の開示

本発明者らは、斯かる実状に鑑み、神経幹細胞を神経細胞へと分化誘導する低分子化合物について種々の探索を行った結果、下記一般式（１）で表されるインドール誘導体を見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、次の一般式（１）



（式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ の少なくとも１つは炭素数１～２０のアルコキシ基を示し、残余は水素原子、炭素数１～６のアルキル基、アセチル基又は水酸基を示す。X及びYのいずれか一方は $-(CH_2)_nOH$ （ $n$ は０～３０の数を示す）を示し、他方は水素原子を示す）

で表わされるインドール誘導体又はその塩、及びこれを有効成分とする医薬、幹細胞分化促進剤を提供するものである。

また、本発明は、前記一般式（１）で表わされるインドール誘導体又はその塩、及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物を提供するものである。

また、本発明は、前記一般式（１）で表わされるインドール誘導体又はその塩を投与することを特徴とする脳障害又は神経障害の処置方法を提供するものであ

る。

また、本発明は、前記一般式（１）で表わされるインドール誘導体又はその塩の、医薬を製造するための使用を提供するものである。

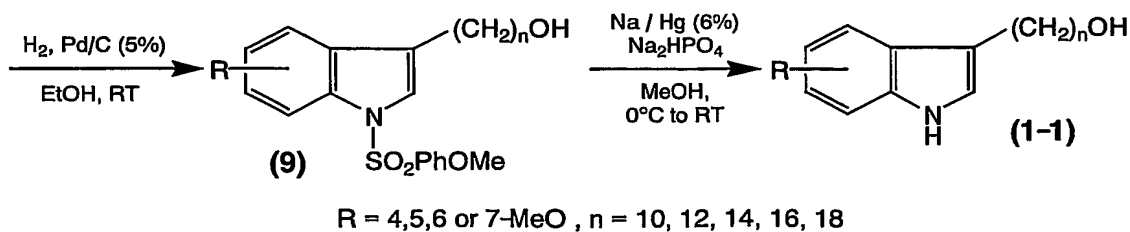
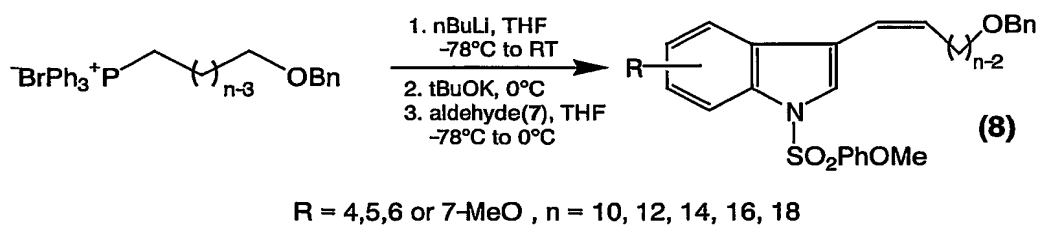
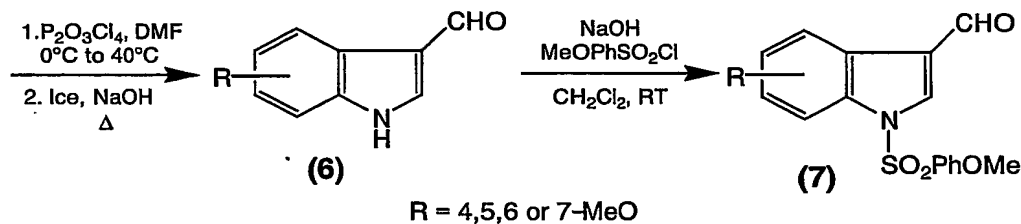
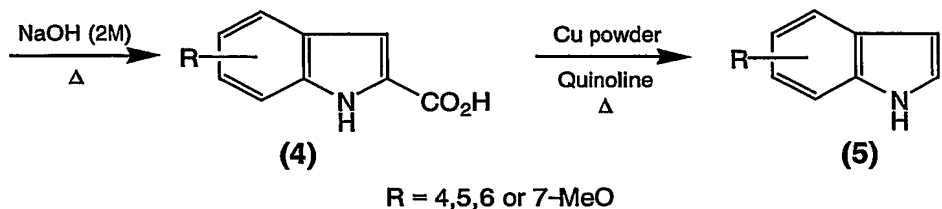
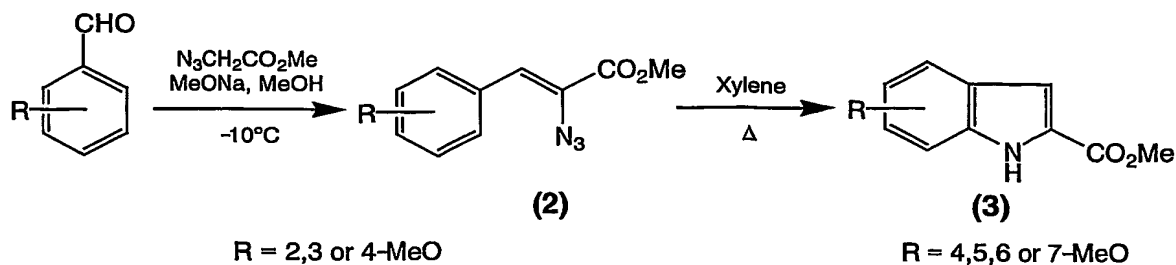
#### 発明を実施するための最良の形態

本発明のインドール誘導体は、前記一般式（１）で表されるものである。式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ で示されるアルコキシ基は、炭素数１～２０、好ましくは炭素数１～１５のもので、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等が挙げられ、特にメトキシ基が好ましい。また、炭素数１～６のアルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、ブチル基等が挙げられる。

また、 $X$ 又は $Y$ 中、 $n$ は０～３０の数であり、特に１～２０が好ましい。

本発明のインドール誘導体（１）としては、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ のいずれか１つが炭素数１～１０のアルコキシ基で、残余が水素原子、 $X$ 又は $Y$ 中の $n$ が１０～２０のものが好ましい。

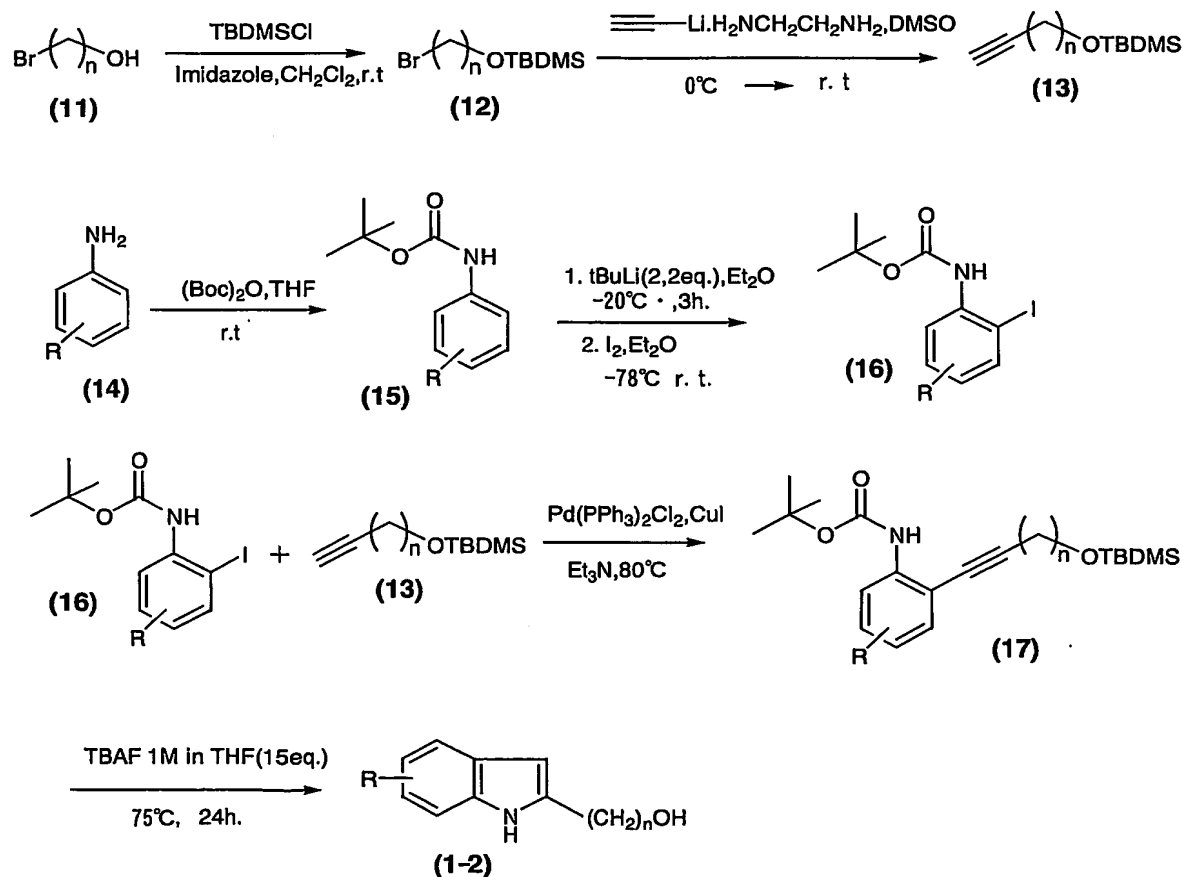
本発明のインドール誘導体（１）のうち、 $X$ が $-(CH_2)_nOH$ で、 $Y$ が水素原子のものは、例えば次の反応工程に従って製造することができる。



すなわち、アルコキシベンズアルデヒドとアジド酢酸メチルを反応させてアジドエステル(2)を得、これをキシレンに溶解して還流することによりインドールカルボン酸エステル(3)とした後、水酸化ナトリウム水溶液に加えて還流す

ることによりインドールカルボン酸（４）とし、次いで銅粉及びキノリンの存在下に還流してアルコキシインドール（５）を得る。これにN, N-ジメチルホルムアミド、ピロリン酸ナトリウムを加えて還流してアルデヒド（６）とし、これとアルコキシベンゼンスルホニルクロリドを反応させることにより、アルデヒド（７）を得る。次に、これとベンジルオキシアルキルトリフェニルホスフィウムブロミドを反応させてアルケン（８）を得、これを水素化することにより、化合物（９）とした後、脱スルホニル化することにより、インドール誘導体（１－１）を得ることができる。

また、本発明のインドール誘導体（１）のうち、Xが水素原子で、Yが $-(CH_2)_nOH$ のものは、例えば次の反応工程に従って製造することができる。



すなわち、ブローム- $\omega$ -アルカノール類 (11) のヒドロキシル基をシリル基 (TBDMSCl) で保護し、次にブロモ基をリチウムアセチリドを用いて置換してアルキン (13) を得る。一方、アニリン (14) をtert-ブチルカルバミン酸で保護し、これをヨウ素化することにより、ヨウ素化芳香族カルバミン酸エステル (16) を得る。次に、得られたヨウ素化芳香族カルバミン酸エステル (16) とアルキン (13) を、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、CuI及びEt<sub>3</sub>Nを用いてソノガシラカップリング反応させることにより、芳香族カルバミン酸誘導体 (17) を得る。更に、ヒドロキシル基の保護基をはずし、アミノ基部分を環化させることにより、インドール誘導体 (1-2) を得ることができる。この反応においては、15当量のテトラブチルアンモニウムフルオリドを必要とし、用いるアニリンの反応性により、反応時間 (24~48時間) が異なる。

前記の各反応で得られる中間体及び目的のインドール誘導体 (1) は、有機合成化学で通常用いられる精製法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して、単離、精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することができる。

本発明のインドール誘導体 (1) は、薬学的に許容される塩、又はその溶媒もしくは水和物の形態であってもよい。また、該化合物には、各種の異性体が存在し得るが、これら全ての異性体も本発明に含まれる。

インドール誘導体 (1) の塩としては、ナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属塩、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属塩などが挙げられる。

このようにして得られる本発明のインドール誘導体 (1) 又はその塩は、神経幹細胞を特異的に神経細胞へと分化誘導する作用を有し、神経細胞の脱落・変性による脳機能障害 (例えばアルツハイマー痴呆症、パーキンソン病等) や、神経障害 (運動麻痺等) の予防・治療薬などの医薬、あるいは幹細胞分化促進剤として有用である。

本発明の医薬は、前記インドール誘導体（１）又はその塩を有効成分とするものであり、低分子であることから、経口投与又は非経口投与（筋肉内、皮下、静脈内、坐薬等）のいずれでも投与できる。

経口製剤を調製する場合には、賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、カプセル剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤、油性又は水性の懸濁液剤などとすることができる。

賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルロース等が挙げられ、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロースメチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ポリビニルピロリドン等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えばデンプン、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストラン、ペクチン等が；滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が；着色剤としては、医薬品に添加することが許可されているものが；矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤、顆粒剤には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングをすることもできる。

また、非経口投与製剤を調製するには、必要によりpH調整剤、緩衝剤、保存剤等を添加し、通常の方法により製造すれば良い。溶液を容器に収納後、凍結乾燥等により固形製剤とし、用時調製の製剤とすることもできる。また、一投与量を容器に収納しても、多投与量を同一の容器に収納しても良い。

本発明の医薬の投与量は、患者の体重、年齢、性別、症状等によって異なるが、通常成人の場合、一般式（１）で表される化合物として、１日０．００１～３０００mg、特に０．０１～１０００mgを、１回又は数回に分けて投与するのが

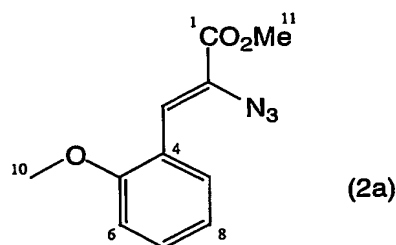
好ましい。

## 実施例

次に、実施例を挙げて本発明を更に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

### 実施例 1

(1-1) 2-アジド-3-(2-メトキシフェニル)-アクリル酸メチルエステル (2a) の製造：



ナトリウムメトキシド (30%w/w, 22mL, 0.12mol, 4eq) のメタノール (40mL) 溶液を -10℃ に冷却した。これに、2-メトキシベンズアルデヒド (4g, 29.38mmol, 1eq) 及びアジド酢酸メチル (13.5g, 0.12mmol, 4eq) のメタノール (10mL) 混合物を、1.5時間かけて滴下して加えた。混合物を更に1.5時間、-10℃で攪拌し、氷水 (100mL) に注ぎ、エチルエーテル (100mL) で3回抽出した。抽出液をあわせ、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。ヘキサノール-酢酸エチル (90-10) を用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで処理し、標記化合物 (2a) を黄色固体として得た (4.66g, 収率68%)。

TLC : (hexane-AcOEt : 8-2) R<sub>f</sub>=0.51

<sup>1</sup>H NMR (300MHz), δ : 3.87 (s, 3H, H-11), 3.91 (s, 3H, H-10), 6.89 (d, J=7.9Hz, 1H, H-6), 6.99 (t, J=7.7Hz, 1H, H-8), 7.32 (dt, J=7.9Hz, J=1.5Hz, 1H, H-7), 7.40 (s, 1H, H-3), 8.19 (dd, J=7.7Hz, J=1.5Hz, 1H, H-9).

<sup>13</sup>C NMR (75MHz), δ : 52.81 (C-10), 55.57 (C-11), 110.44 (C-6), 119.64, 120.35

(C-3, 8), 122.02 (C-4), 125.05 (C-2), 130.56, 130.85 (C-7, 9), 157.56 (C-5), 164.23 (C-1).

(1-2) 2-アジド-3-(3-メトキシフェニル)-アクリル酸メチルエステル (2b) の製造:

(1-1) と同様にして、標記化合物 (2b) を得た (収率45%)。

TLC : (hexane-AcOEt : 8-2) Rf=0.53

$^1\text{H}$  NMR (300MHz),  $\delta$  : 3.84 (s, 3H, H-11), 3.91 (s, 3H, H-10), 6.89 (s, 1H, H-3), 6.92 (m, 1H, H-7), 7.30 (s, 1H, H-5), 7.33 (m, 1H, H-9), 7.43 (m, 1H, H-8).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz),  $\delta$  : 52.91 (C-10), 55.29 (C-11), 115.34, 115.48 (C-5, 7), 123.40 (C-9), 125.43 (C-3), 125.53 (C-2), 129.39 (C-8), 134.34 (C-4), 159.44 (C-6), 163.96 (C-1).

(1-3) 2-アジド-3-(4-メトキシフェニル)-アクリル酸メチルエステル (2c) の製造:

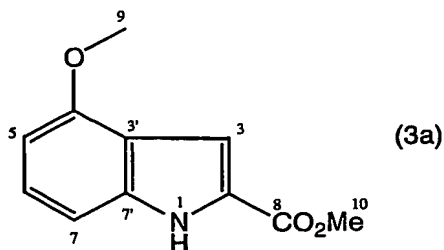
(1-1) と同様にして、標記化合物 (2c) を得た (収率72%)。

TLC : (hexane-AcOEt : 8-2) Rf=0.51

$^1\text{H}$  NMR (300MHz),  $\delta$  : 3.84 (s, 3H, H-11), 3.89 (s, 3H, H-10), 6.89 (s, 1H, H-3), 6.91 (d, J=9.1Hz, 1H, H-5, 9), 7.79 (d, J=9.1Hz, 1H, H-6, 8).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz),  $\delta$  : 52.73 (C-10), 55.31 (C-11), 113.92 (C-6, 8), 123.07 (C-4), 125.69 (C-3), 125.96 (C-2), 132.39 (C-5, 9), 160.50 (C-5), 164.25 (C-1).

(2-1) 4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸メチルエステル (3a) の製造:



アルゴン雰囲気下、(1-1) で得られたアジドエステル (2 a) (3.7g, 15.86mmol, 1eq) をキシレン 250 mL に溶解した。この溶液を 1 時間還流した後、減圧下に蒸発させた。得られた固体を、ヘキサノー酢酸エチル (80-20) を用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで処理し、標記化合物 (3 a) を白色固体として得た (2.85g, 収率88%)。

TLC : (hexane-AcOEt : 8-2)  $R_f$ =0.26

$^1\text{H}$  NMR (300MHz),  $\delta$  : 3.95 (s, 3H, H-9), 3.96 (s, 3H, H-10), 6.51 (d,  $J$ =8.1Hz, 1H, H-5), 7.03 (d,  $J$ =8.1Hz, 1H, H-7), 7.24 (t,  $J$ =8.1Hz, 1H, H-6), 7.36 (s, 1H, H-3), 9.17 (s, 1H, H-1).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz),  $\delta$  : 51.95 (C-9), 55.32 (C-10), 99.74 (C-5), 104.84 (C-7), 106.51 (C-3), 118.96 (C-3'), 125.78 (C-2), 126.45 (C-6), 138.31 (C-7'), 154.61 (C-4), 162.51 (C-8).

(2-2) 5-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸メチルエステル (3 b) の製造 :

(2-1) と同様にして、標記化合物 (3 b) を得た (収率34%)。

TLC : (hexane- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : 5-5)  $R_f$ =0.11

$^1\text{H}$  NMR (300MHz),  $\delta$  : 3.85 (s, 3H, H-10), 3.94 (s, 3H, H-9), 7.00 (dd,  $J$ =8.9Hz,  $J$ =2.2Hz, 1H, H-6), 7.08 (d,  $J$ =2.2Hz, 1H, H-4), 7.14 (s, 1H, H-3), 7.32 (d,  $J$ =8.9Hz, 1H, H-7), 8.91 (s, 1H, H-1).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz),  $\delta$  : 51.94 (C-9), 55.66 (C-10), 102.52 (C-4), 108.32 (C-3), 112.75 (C-6), 117.09 (C-7), 127.47 (C-2), 127.81 (C-3'), 132.21 (C-7'), 154.72 (C-5), 162.35 (C-8).

(2-3) 6-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸メチルエステル (3 c) の製造 :

(2-1) と同様にして、標記化合物 (3 c) を得た (収率94%)。

TLC : (hexane-AcOEt : 8-2)  $R_f$ =0.19

$^1\text{H}$  NMR (300MHz),  $\delta$  : 3.85 (s, 3H, H-9), 3.94 (s, 3H, H-10), 6.83 (dd,  $J=9.5\text{Hz}$ ,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H, H-5), 6.84 (s, 1H, H-3), 7.17 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H, H-7), 7.55 (d,  $J=9.5\text{Hz}$ , 1H, H-4), 9.02 (s, 1H, H-1).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz),  $\delta$  : 51.83 (C-9), 55.45 (C-10), 93.71 (C-7), 109.18 (C-3), 112.34 (C-5), 121.81 (C-3'), 123.38 (C-4), 125.99 (C-2), 138.03 (C-7'), 158.90 (C-6), 162.50 (C-8).

(2-4) 7-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸メチルエステル(3d)の製造:

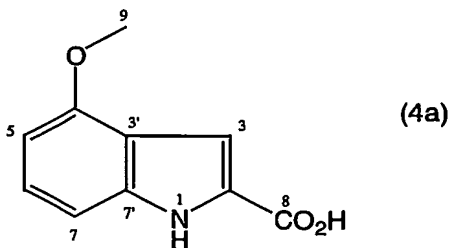
(2-1)と同様にして、標記化合物(3d)を得た(収率27%)。

TLC : (hexane- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : 5-5)  $R_f=0.30$

$^1\text{H}$  NMR (300MHz),  $\delta$  : 3.95 (s, 3H, H-9), 3.98 (s, 3H, H-10), 6.74 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H, H-6), 7.08 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H, H-5), 7.21 (s, 1H, H-3), 7.29 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H, H-4), 9.09 (s, 1H, H-1).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz),  $\delta$  : 52.05 (C-9), 55.50 (C-10), 104.24 (C-6), 109.05 (C-3), 114.89 (C-5), 121.31 (C-4), 126.93 (C-7'), 128.23 (C-3'), 128.71 (C-2), 146.58 (C-7), 162.32 (C-8).

(3-1) 4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸(4a)の製造:



(2-1)で得られたカルボン酸エステル(3a) (4g, 19.49mmol, 1eq)を、水酸化ナトリウム水溶液(2M, 98mL, 0.20mmol, 10eq)に加えた。この懸濁液を、反応混合物が均一になるまで、攪拌し加熱した後、30分間加熱還流した。混合液を酸性にし、生成した沈殿を酢酸エチル(100mL)で3回抽出した。抽出液をあわ

せ、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、標記化合物 (4 a) を白色固体として得た (3.71g, 収率99%)。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz),  $\delta$  : 3.91 (s, 3H, H-9), 6.55 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H, H-5), 7.06 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H, H-7), 7.09 (s, 1H, H-3), 7.19 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H, H-6), 11.79 (s, 1H, H-1), 12.87 (s, 1H, H-8).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz),  $\delta$  : 55.40 (C-9), 99.67 (C-5), 104.87, 105.83 (C-3, 7), 118.38 (C-3'), 125.76 (C-6), 127.42 (C-2), 138.92 (C-7'), 154.09 (C-4), 162.97 (C-8).

(3-2) 5-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 (4 b) の製造:

(3-1) と同様にして、標記化合物 (4 b) を得た (収率99%)。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz),  $\delta$  : 3.79 (s, 3H, H-9), 6.93 (dd,  $J=8.9\text{Hz}$ ,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H, H-6), 7.03 (s, 1H, H-3), 7.13 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H, H-4), 7.36 (d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H, H-7), 11.64 (s, 1H, H-8), 12.86 (s, 1H, H-1).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz),  $\delta$  : 55.12 (C-9), 101.89 (C-4), 106.84 (C-3), 113.26 (C-6), 115.70 (C-7), 127.06 (C-2), 128.52 (C-3'), 132.48 (C-7'), 153.73 (C-4), 162.65 (C-8).

(3-3) 6-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 (4 c) の製造:

(3-1) と同様にして、標記化合物 (4 c) を得た (収率99%)。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz),  $\delta$  : 3.81 (s, 3H, H-9), 6.75 (dd,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H, H-5), 6.90 (s, 1H, H-3), 7.05 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H, H-7), 7.55 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H, H-4), 11.58 (s, 1H, H-1), 12.73 (s, 1H, H-8).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz),  $\delta$  : 55.00 (C-9), 93.85 (C-7), 107.70 (C-3), 111.48 (C-5), 121.10 (C-3'), 122.68 (C-4), 127.09 (C-2), 138.22 (C-7'), 157.60 (C-6), 162.62 (C-8).

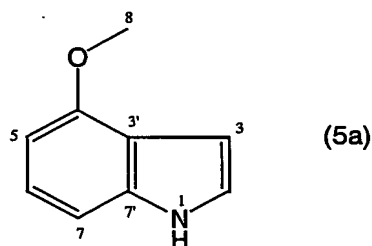
(3-4) 7-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 (4 d) の製造:

(3-1) と同様にして、標記化合物 (4 d) を得た (収率96%)。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz),  $\delta$  : 3.94 (s, 3H, H-9), 6.80 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H, H-6), 7.02 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H, H-5), 7.11 (s, 1H, H-3), 7.25 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H, H-3), 11.65 (s, 1H, H-8), 12.82 (s, 1H, H-1).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz),  $\delta$  : 56.24 (C-9), 105.02 (C-6), 109.09 (C-3), 115.12 (C-5), 121.55 (C-4), 129.06, 129.24, 129.53 (C-2, 3', 7'), 147.65 (C-7), 163.46 (C-8).

(4-1) 4-メトキシ-1H-インドール (5a) の製造:



(3-1) で得られたカルボン酸 (4a) (3.65g, 19.09mmol, 1eq)、銅粉 (849mg, 13.36mmol, 0.7eq) 及び新たに蒸留したキノリン (50mL) を、2時間還流した。次に、この混合物を冷却し、セライトで濾過した。濾液を氷に注ぎ、溶液を濃塩酸で pH 4 にし、酢酸エチル (100mL) で3回抽出した。抽出液をあわせ、2M塩酸 (100mL) で3回、飽和炭酸水素ナトリウム、次いで食塩水で洗浄した。この有機溶液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、ヘキサン-酢酸エチル (85-15) を用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで処理し、標記化合物 (5a) を白色固体として得た (2.64g, 収率94%)。

TLC : (hexane-AcOEt : 8-2)  $R_f=0.4$

$^1\text{H}$  NMR (300MHz),  $\delta$  : 3.99 (s, 3H, H-8), 6.57 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H, H-5), 6.70 (t,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H, H-3), 7.03 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H, H-7), 7.10 (t,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H, H-2), 7.16 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H, H-6), 8.13 (s, 1H, H-1).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz),  $\delta$  : 53.34 (C-8), 99.59, 99.79 (C-3, 5), 104.52 (C-7), 118.56 (C-3'), 122.73, 122.78 (C-2, 6), 137.25 (C-7'), 153.39 (C-4).

(4-2) 5-メトキシ-1H-インドール (5b) の製造:

(4-1)と同様にして、標記化合物(5b)を得た(収率77%)。

TLC : (hexane-AcOEt : 8-2) Rf=0.39

$^1\text{H}$  NMR (300MHz),  $\delta$  : 3.87 (s, 3H, H-8), 6.50 (t, J=2.8Hz, 1H, H-3), 6.89 (dd, J=8.8Hz, J=2.4Hz, 1H, H-6), 7.13 (d, J=2.4Hz, 1H, H-4), 7.19 (t, J=2.8Hz, 1H, H-2), 7.28 (d, J=8.8Hz, 1H, H-7), 8.06 (s, 1H, H-1).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz),  $\delta$  : 55.86 (C-8), 102.34, 102.37 (C-3, 6), 111.70 (C-4), 112.35 (C-7), 124.87 (C-2), 130.12 (C-3'), 130.97 (C-7'), 154.20 (C-5).

(4-3) 6-メトキシ-1H-インドール(5c)の製造:

(4-1)と同様にして、標記化合物(5c)を得た(収率87%)。

TLC : (hexane-AcOEt : 8-2) Rf=0.38

$^1\text{H}$  NMR (300MHz),  $\delta$  : 3.87 (s, 3H, H-8), 6.52 (d, J=2.6Hz, 1H, H-3), 6.85 (m, 2H, H-5, 7), 7.08 (t, J=2.6Hz, 1H, H-2), 7.55 (d, J=9.1Hz, 1H, H-4), 7.99 (s, 1H, H-1).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz),  $\delta$  : 55.68 (C-8), 94.57 (C-7), 102.39 (C-3), 109.91 (C-5), 121.26 (C-4), 122.15 (C-3'), 123.09 (C-2), 136.55 (C-7'), 156.40 (C-6).

(4-4) 7-メトキシ-1H-インドール(5d)の製造:

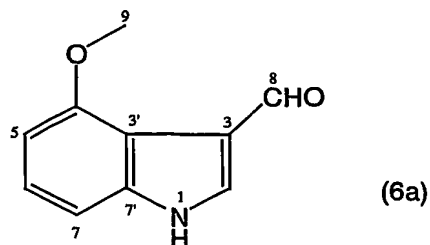
(4-1)と同様にして、標記化合物(5d)を得た(収率66%)。

TLC : (hexane-AcOEt : 8-2) Rf=0.45

$^1\text{H}$  NMR (300MHz),  $\delta$  : 3.98 (s, 3H, H-8), 6.56 (t, J=2.7Hz, 1H, H-3), 6.67 (d, J=7.7Hz, 1H, H-6), 7.06 (t, J=7.7Hz, 1H, H-5), 7.19 (t, J=2.7Hz, 1H, H-2), 7.29 (d, J=7.7Hz, 1H, H-4), 8.39 (s, 1H, H-1).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz),  $\delta$  : 57.63 (C-8), 104.04 (C-6), 105.21 (C-3), 115.76 (C-5), 122.47 (C-4), 125.98 (C-2), 128.79 (C-3'), 131.52 (C-7'), 148.52 (C-7).

(5-1) 4-メトキシ-1H-インドール-3-カルバルデヒド(6a)の製造:



0℃において、(4-1)で得られたインドール(5a)(1.7g, 11.55mmol, 1eq)、及びN, N-ジメチルホルムアミド(4.5mL, 57.76mmol, 5eq)の混合物を攪拌し、ここにピロリン酸ナトリウム(1.9mL, 13.86mmol, 1.2eq)を滴下して加えた。得られた溶液を、0℃で0.5時間、次いで40℃で1時間攪拌した。氷、次いで水酸化ナトリウム水溶液(2M)を加え、混合物を還流下に加熱した。溶液を冷却し、酢酸エチル(50mL)で3回抽出した。抽出液をあわせ、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、ヘキサナー酢酸エチル(60-40)を用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで処理し、標記化合物(6a)を白色固体として得た(1.72g, 収率85%)。

TLC : (hexane-AcOEt : 6-4) Rf=0.24

<sup>1</sup>H NMR (300MHz), δ : 4.00 (s, 3H, H-9), 6.72 (d, J=8.1Hz, 1H, H-5), 7.09 (d, J=8.1Hz, 1H, H-7), 7.21 (t, J=8.1Hz, 1H, H-6), 7.92 (d, J=3.1Hz, 1H, H-2), 9.36 (s, 1H, H-1), 10.50 (s, 1H, H-8).

<sup>13</sup>C NMR (75MHz), δ : 55.24 (C-9), 102.18 (C-5), 105.74 (C-7), 115.49 (C-3), 118.03 (C-3'), 123.46 (C-6), 129.53 (C-2), 137.82 (C-7'), 153.75 (C-4), 186.24 (C-8).

(5-2) 5-メトキシ-1H-インドール-3-カルバルデヒド(6b)の製造:

(5-1)と同様にして、標記化合物(6b)を得た(収率90%)。

TLC : (hexane-AcOEt : 5-5) Rf=0.30

<sup>1</sup>H NMR (200MHz), δ : 3.83 (s, 3H, H-9), 6.92 (dd, J=8.9Hz, J=2.5Hz, 1H, H-6), 7.44 (d, J=8.9Hz, 1H, H-7), 7.63 (d, J=2.5Hz, 1H, H-4), 8.25 (s, 1H, H-2),

9.93 (s, 1H, H-8), 12.06 (s, 1H, H-1).

$^{13}\text{C}$  NMR (50MHz),  $\delta$  : 55.22 (C-9), 102.46 (C-4), 113.10, 113.19 (C-6, 7), 117.97 (C-3), 124.82 (C-3'), 131.73 (C-7'), 138.29 (C-2), 155.57 (C-5), 184.72 (C-8).

(5-3) 6-メトキシ-1H-インドール-3-カルバルデヒド (6c) の製造:

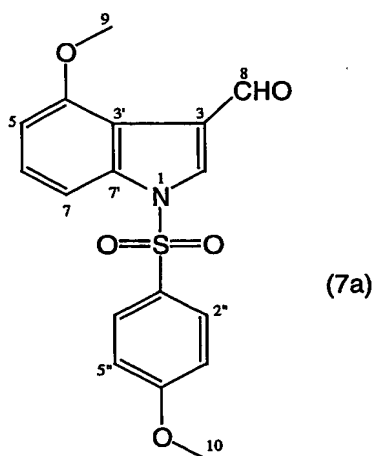
(5-1) と同様にして、標記化合物 (6c) を得た (収率89%).

TLC : (hexane-AcOEt : 6-4)  $R_f$ =0.14

$^1\text{H}$  NMR (300MHz),  $\delta$  : 3.82 (s, 3H, H-9), 6.85 (dd,  $J$ =8.6Hz,  $J$ =2.2Hz, 1H, H-5), 6.99 (d,  $J$ =2.2Hz, 1H, H-7), 7.98 (d,  $J$ =8.6Hz, 1H, H-4), 8.05 (s, 1H, H-2), 9.89 (s, 1H, H-8), 12.08 (s, 1H, H-1).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz),  $\delta$  : 55.03 (C-9), 95.24 (C-7), 111.56 (C-5), 117.94, 118.24 (C-3, 3'), 121.34 (C-4), 137.00 (C-2), 137.92 (C-7'), 156.66 (C-6), 184.25 (C-8).

(6-1) 4-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インドール-3-カルバルデヒド (7a) の製造:



(5-1) で得られた化合物 (6a) (1.68g, 9.59mmol, 1eq) のジクロロメタン (20mL) 溶液に、水酸化ナトリウムペレット (574mg, 14.34mmol, 1.5eq) を加え、

この混合物を室温で30分間攪拌した。次いで、4-メトキシベンゼンスルホニルクロリド (2.96g, 14.34mmol, 1.5eq) を加え、室温で12時間攪拌した。次に、塩化アンモニウム (100mL) を加え、酢酸エチル (100mL) で3回抽出した。抽出液をあわせ、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、ヘキサン-酢酸エチル (70-30) を用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで処理し、標記化合物 (7a) を白色固体として得た (3.15g, 収率97%)。

TLC : (hexane-AcOEt : 6-4)  $R_f$ =0.45

$^1\text{H}$  NMR (300MHz),  $\delta$  : 3.84 (s, 3H, H-9), 3.95 (s, 3H, H-10), 6.99 (d,  $J$ =8.2Hz, 1H, H-5), 7.15 (d,  $J$ =9.0Hz, 2H, H-3'', 5''), 7.41 (t,  $J$ =8.2Hz, 1H, H-6), 7.61 (d,  $J$ =8.2Hz, 1H, H-7), 8.12 (d,  $J$ =9.0Hz, 2H, H-2'', 6''), 8.40 (s, 1H, H-2), 10.40 (s, 1H, H-8).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz),  $\delta$  : 55.71, 55.90 (C-9, 10), 105.47, 105.97 (C-5, 7), 115.21 (C-3'', 5''), 116.43 (C-3'), 121.43 (C-3), 126.82 (C-6), 127.20 (C-7'), 129.14 (C-2), 129.86 (C-2'', 6''), 135.28 (C-1''), 153.88 (C-4), 164.32 (C-4''), 186.98 (C-8).

(6-2) 5-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インドール-3-カルバルデヒド (7b) の製造:

(6-1) と同様にして、標記化合物 (7b) を得た (収率95%)。

TLC : (hexane-AcOEt : 5-5)  $R_f$ =0.57

$^1\text{H}$  NMR (300MHz),  $\delta$  : 3.81 (s, 3H, H-9), 3.84 (s, 3H, H-10), 6.93 (d,  $J$ =8.9Hz, 2H, H-3'', 5''), 6.99 (dd,  $J$ =9.1Hz,  $J$ =2.5Hz, 1H, H-6), 7.71 (d,  $J$ =2.5Hz, 1H, H-4), 7.81 (d,  $J$ =9.1Hz, 1H, H-7), 7.88 (d,  $J$ =8.9Hz, 2H, H-2'', 6''), 8.17 (s, 1H, H-2), 10.05 (s, 1H, H-8).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz),  $\delta$  : 55.82 (C-9, 10), 104.12 (C-4), 114.14 (C-6), 114.94 (C-3'', 5''), 116.16 (C-7), 122.21 (C-3), 127.40 (C-3'), 128.70 (C-7'), 129.57 (C-2'', 6''), 135.23 (C-1''), 136.69 (C-2), 157.80 (C-5), 164.51 (C-4''), 185.51 (C-8).

(6-3) 6-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インドール-3-カルバルデヒド (7c) の製造:

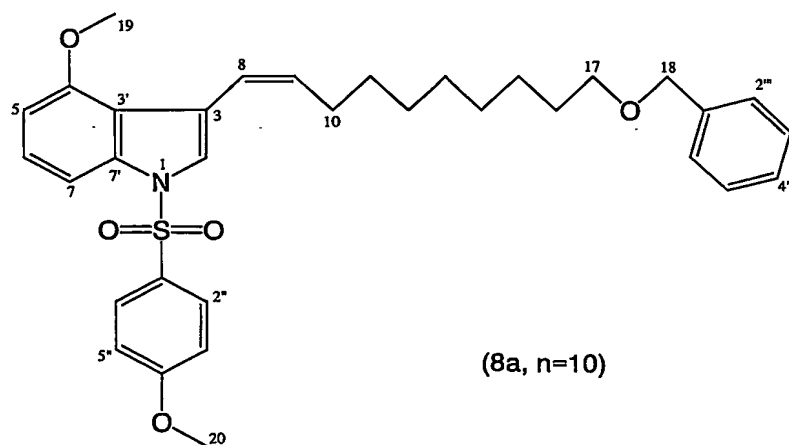
(6-1) と同様にして、標記化合物 (7c) を得た (収率97%)。

TLC : (hexane-AcOEt : 6-4) R<sub>f</sub>=0.39

<sup>1</sup>H NMR (300MHz),  $\delta$  : 3.85 (s, 3H, H-9), 3.99 (s, 3H, H-10), 7.07 (dd, J=8.8Hz, J=2.2Hz, 1H, H-5), 7.18 (d, J=8.9Hz, 2H, H-3'', 5''), 7.44 (d, J=2.2Hz, 1H, H-7), 8.01 (d, J=8.8Hz, 1H, H-4), 8.10 (d, J=8.9Hz, 2H, H-2'', 6''), 8.77 (s, 1H, H-2), 10.05 (s, 1H, H-8).

<sup>13</sup>C NMR (75MHz),  $\delta$  : 55.55, 55.88 (C-9, 10), 97.23 (C-7), 113.53 (C-5), 115.32 (C-3'', 5''), 119.12 (C-3'), 121.48 (C-3), 122.41 (C-4), 127.23 (C-7'), 129.69 (C-2'', 6''), 135.42 (C-1''), 137.32 (C-2), 158.21 (C-6), 164.30 (C-4''), 186.53 (C-8).

(7-1) 3-(10-ベンジルオキシ-1-デセニル)-4-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インドール (8a, n=10) の製造:



アルゴン雰囲気下、 $-78^{\circ}\text{C}$ において、9-ベンジルオキシノニルトリフェニルホスフォニウムブロミド (600mg, 1.04mmol, 1.2eq) の THF (12mL) 溶液に、nBuLiのヘキサン溶液 (1.5M, 0.7mL, 1.04mmol, 1.2eq) を滴下して加えた。室温で

15分間攪拌した後、0℃において、tert-ブトキシカリウム (117mg, 1.04mmol, 1.2eq) を加え、この溶液を0℃で15分間攪拌した。次に、-78℃に冷却し、(6-1) で得られたアルデヒド (7a) (300mg, 0.87mmol, 1eq) のTHF (7mL) 溶液をゆっくり加えた。溶液を-78℃で1時間、次いで、0℃で1.5時間攪拌した。混合液を塩化アンモニウム飽和溶液 (50mL) に注ぎ、エチルエーテル (50mL) で3回抽出した。有機相をあわせ、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、ヘキサン-酢酸エチル (90-10) ~ (85-15) で溶出するシリカゲルで処理し、標記化合物 (8a、n=10) を白色固体として得た (362mg, 収率74%)。

TLC : (hexane-AcOEt : 8-2)  $R_f$ =0.40

$^1\text{H}$  NMR (300MHz),  $\delta$  : 1.33 (s br, 8H, H-12 to 15), 1.47 (m, 2H, H-16), 1.62 (m, 2H, H-11), 2.32 (q,  $J$ =6.9Hz, 2H, H-10), 3.47 (t,  $J$ =6.9Hz, 2H, H-17), 3.77 (s, 3H, H-19), 3.86 (s, 3H, H-20), 4.51 (s, 2H, H-18), 5.70 (dt,  $J$ =10.6Hz,  $J$ =6.9Hz, 1H, H-9), 6.63 (d,  $J$ =7.8Hz, 1H, H-5), 6.80 (d,  $J$ =10.6Hz, 1H, H-8), 6.86 (d,  $J$ =8.9Hz, 2H, H-3'', 5''), 7.16-7.37 (m, 6H, H-7, H-2''' to 6'''), 7.38 (s, 1H, H-2), 7.58 (t,  $J$ =7.8Hz, 1H, H-6), 7.80 (d,  $J$ =8.9Hz, 2H, H-2'', 6'').

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz),  $\delta$  : 26.16 (C-10), 29.18-29.76 (C-11 to 16), 55.36, 55.58 (C-19, 20), 70.49 (C-17), 72.84 (C-18), 103.87, 104.05 (C-3, 5), 106.57 (C-7), 114.36 (C-3'', 5''), 119.47 (C-3'), 120.53 (C-2), 122.46 (C-6), 125.58 (C-8), 127.43 (C-4'''), 127.60 (C-2''', 6'''), 128.31 (C-2'', 6''), 129.01 (C-3''', 5'''), 131.69 (C-1''), 132.71 (C-9), 136.56 (C-7'), 138.71 (C-1'''), 154.87 (C-4), 163.65 (C-4'').

(7-2) 3-(10-ベンジルオキシ-1-デセニル)-5-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インドール (8b、n=10) の製造 :

(7-1) と同様にして、標記化合物 (8b、n=10) を白色固体として得

た（収率65％）。

TLC : (hexane-AcOEt : 7-3) Rf=0.49

<sup>1</sup>H NMR (200MHz),  $\delta$  : 1.31 (s br, 8H, H-12 to 15), 1.48 (m, 2H, H-16), 1.61 (m, 2H, H-11), 2.30 (q, J=6.9Hz, 2H, H-10), 3.46 (t, J=6.4Hz, 2H, H-17), 3.77 (s, 3H, H-19), 3.82 (s, 3H, H-20), 4.50 (s, 2H, H-18), 5.80 (dt, J=11.3Hz, J=6.9Hz, 1H, H-9), 6.34 (d, J=11.3Hz, 1H, H-8), 6.85 (d, J=8.9Hz, 2H, H-3'', 5''), 6.89-6.94 (m, 2H, H-4, 6), 7.33 (m, 5H, H-2''' to 6'''), 7.45 (s, 1H, H-2), 7.78 (d, J=8.9Hz, 2H, H-2'', 6''), 7.87 (d, J=9.6Hz, 1H, H-7).

<sup>13</sup>C NMR (50MHz),  $\delta$  : 26.24 (C-10), 29.52-29.82 (C-11 to 16), 55.71 (C-19, 20), 70.56 (C-17), 72.92 (C-18), 102.03 (C-4), 113.91 (C-6), 114.43 (C-3'', 5''), 114.60 (C-3), 117.55 (C-7), 119.42 (C-3'), 124.33 (C-2), 127.51 (C-8), 127.68 (C-2''', 6'''), 128.39 (C-3''', 5'''), 128.99 (C-2'', 6''), 129.23 (C-4'''), 129.60 (C-7'), 131.86 (C-1''), 134.85 (C-9), 138.53 (C-1'''), 156.35 (C-5), 163.73 (C-4'').

(7-3) 3-(10-ベンジルオキシ-1-デセニル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インドール(8c、n=10)の製造:

(7-1)と同様にして、標記化合物(8c、n=10)を白色固体として得た(収率91%)。

TLC : (hexane-AcOEt : 8-2) Rf=0.32

<sup>1</sup>H NMR (300MHz),  $\delta$  : 1.31 (s br, 8H, H-12 to 15), 1.48 (m, 2H, H-16), 1.61 (m, 2H, H-11), 2.30 (q, J=6.7Hz, 2H, H-10), 3.46 (t, J=6.6Hz, 2H, H-17), 3.78 (s, 3H, H-19), 3.88 (s, 3H, H-20), 4.50 (s, 2H, H-18), 5.79 (dt, J=11.5Hz, J=6.7Hz, 1H, H-9), 6.35 (d, J=11.5Hz, 1H, H-8), 6.87 (d, J=8.9Hz, 2H, H-3'', 5''), 6.88 (m, 1H, H-5), 7.33 (m, 6H, H-4, H-2''' to 6'''), 7.39 (s, 1H, H-2), 7.52 (d, J=2.0Hz, 1H, H-7), 7.80 (d, J=8.9Hz, 2H, H-2'', 6'').

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz),  $\delta$  : 26.15 (C-10), 29.31-29.75 (C-11 to 16), 55.59, 55.79 (C-19, 20), 70.48 (C-17), 72.84 (C-18), 97.92 (C-7), 112.25 (C-5), 114.39 (C-3'', 5''), 117.54 (C-4), 119.23 (C-3), 120.02 (C-2), 122.16 (C-8), 124.73 (C-3'), 127.43-128.92 (C-2'', 6'', C-2''' to 6'''), 129.64 (C-1'), 134.73 (C-9), 135.60 (C-7'), 138.71 (C-1'''), 158.09 (C-5), 163.70 (C-4').

(7-4)

(7-1)と同様にして、以下の化合物を製造した。収率は、表1に示すとおりである。

3-(12-ベンジルオキシ-1-ドデセニル)-4-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インドール (8a, n=12)、

3-(14-ベンジルオキシ-1-テトラデセニル)-4-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インドール (8a, n=14)、

3-(16-ベンジルオキシ-1-ヘキサデセニル)-4-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インドール (8a, n=16)、

3-(18-ベンジルオキシ-1-オクタデセニル)-4-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インドール (8a, n=18)、

3-(12-ベンジルオキシ-1-ドデセニル)-5-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インドール (8b, n=12)、

3-(14-ベンジルオキシ-1-テトラデセニル)-5-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インドール (8b, n=14)、

3-(16-ベンジルオキシ-1-ヘキサデセニル)-5-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インドール (8b, n=16)、

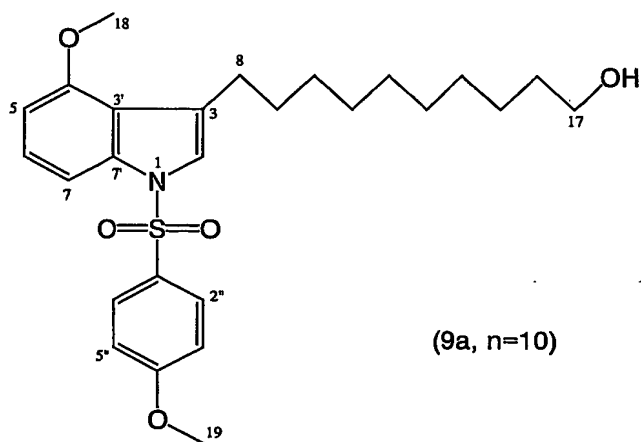
3-(18-ベンジルオキシ-1-オクタデセニル)-5-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インドール (8b, n=18)、

3-(12-ベンジルオキシ-1-ドデセニル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インドール (8c, n=12)

表 1

	R	X=-(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OH	Formula	MW	収率
8a	4-MeO	10	C <sub>33</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>5</sub> S	561.73	74%
		12	C <sub>35</sub> H <sub>43</sub> NO <sub>5</sub> S	589.79	71%
		14	C <sub>37</sub> H <sub>47</sub> NO <sub>5</sub> S	617.84	45%
		16	C <sub>39</sub> H <sub>51</sub> NO <sub>5</sub> S	645.89	69%
		18	C <sub>41</sub> H <sub>55</sub> NO <sub>5</sub> S	673.95	68%
8b	5-MeO	10	C <sub>33</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>5</sub> S	561.73	65%
		12	C <sub>35</sub> H <sub>43</sub> NO <sub>5</sub> S	589.79	62%
		14	C <sub>37</sub> H <sub>47</sub> NO <sub>5</sub> S	617.84	84%
		16	C <sub>39</sub> H <sub>51</sub> NO <sub>5</sub> S	645.89	94%
		18	C <sub>41</sub> H <sub>55</sub> NO <sub>5</sub> S	673.95	71%
8c	6-MeO	10	C <sub>33</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>5</sub> S	561.73	91%
		12	C <sub>35</sub> H <sub>43</sub> NO <sub>5</sub> S	589.79	78%

(8-1) 10-[4-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インドール-3-イル]-デカン-1-オール (9a, n=10) の製造:



(7-1) で得られたアルケン (8a, n=10) (350mg, 0.62mmol, 1eq) のエタノール (6mL) 溶液に、Pd-C (5%, 35mg, 10mol%) を加えた。混合液を水素 1 気圧下、室温で 4 時間攪拌した。次に、混合物をセライトで濾過した後、濃縮した。残渣を、ヘキサン-酢酸エチル (70-30) を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで処理し、標記化合物 (9a, n=10) を白色固体として

得た (277mg, 収率93%)。

TLC : (hexane-AcOEt : 7-3) Rf=0.13

$^1\text{H}$  NMR (300MHz),  $\delta$  : 1.27 (s br, 12H, H-10 to 15), 1.59 (m, 4H, H-9, 16), 2.76 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H, H-8), 3.64 (t,  $J=6.2\text{Hz}$ , 2H, H-17), 3.78 (s, 3H, H-18), 3.85 (s, 3H, H-19), 6.61 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H, H-5), 6.85 (d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 2H, H-3'', 5''), 7.15 (s, 1H, H-2), 7.18 (t,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H, H-6), 7.56 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H, H-7), 7.77 (d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 2H, H-2'', 6'') .

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz),  $\delta$  : 25.72 (C-15), 26.85 (C-9), 29.34-29.80 (C-8, 10 to 14), 32.79 (C-16), 55.18, 55.55 (C-18, 19), 63.09 (C-17), 103.55 (C-5), 106.62 (C-7), 114.25 (C-3'', 5''), 120.59 (C-3), 121.24 (C-6), 124.10 (C-3'), 125.27 (C-2), 128.93 (C-2'', 6''), 129.83 (C-1''), 136.95 (C-7'), 154.62 (C-4), 163.50 (C-4'') .

(8-2) 10-[5-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1 H-インドール-3-イル]-デカン-1-オール (9b、n=10) の製造 :

(8-1) と同様にして、標記化合物 (9b、n=10) を白色固体として得た (収率84%)。

TLC : (hexane-AcOEt : 7-3) Rf=0.21

$^1\text{H}$  NMR (200MHz),  $\delta$  : 1.29 (s br, 12H, H-10 to 15), 1.60 (m, 4H, H-9, 16), 2.58 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H, H-8), 3.64 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H, H-17), 3.77 (s, 3H, H-18), 3.82 (s, 3H, H-19), 6.83 (d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 2H, H-3'', 5''), 6.88-6.93 (m, 2H, H-4, 6), 7.24 (s, 1H, H-2), 7.86 (d,  $J=9.6\text{Hz}$ , 1H, H-7), 7.75 (d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 2H, H-2'', 6'') .

$^{13}\text{C}$  NMR (50MHz),  $\delta$  : 24.92 (C-15), 25.79 (C-9), 28.71 (C-8), 29.42-29.59 (C-10 to 14), 32.85 (C-16), 55.63, 55.76 (C-18, 19), 63.10 (C-17), 102.31 (C-4), 113.20 (C-6), 114.31 (C-3'', 5''), 114.74 (C-7), 123.56 (C-2), 123.95 (C-3), 128.92 (C-2'', 6''), 129.87 (C-7'), 130.19 (C-3'), 132.35 (C-1''), 156.31 (C-5), 163.58 (C-4'') .

(8-3) 10-[6-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1

H-インドール-3-イル]-デカン-1-オール (9 c、n=10) の製造：

(8-1) と同様にして、標記化合物 (9 c、n=10) を白色固体として得た (収率80%)。

TLC : (hexane-AcOEt : 7-3) R<sub>f</sub>=0.21

<sup>1</sup>H NMR (300MHz),  $\delta$  : 1.28 (s br, 12H, H-10 to 15), 1.58 (m, 4H, H-9, 16), 2.58 (t, J=7.3Hz, 2H, H-8), 3.63 (t, J=6.6Hz, 2H, H-17), 3.78 (s, 3H, H-18), 3.87 (s, 3H, H-19), 6.85 (d, J=8.9Hz, 2H, H-3'', 5''), 6.86 (m, 1H, H-5), 7.17 (s, 1H, H-2), 7.32 (d, J=8.6Hz, 1H, H-4), 7.52 (d, J=2.2Hz, 1H, H-7), 7.77 (d, J=8.9Hz, 2H, H-2'', 6'').

<sup>13</sup>C NMR (75MHz),  $\delta$  : 24.89 (C-15), 25.70 (C-9), 28.81 (C-8), 29.34-29.52 (C-10 to 14), 32.77 (C-16), 55.56, 55.78 (C-18, 19), 63.03 (C-17), 98.22 (C-7), 111.88 (C-5), 114.28 (C-3'', 5''), 119.94 (C-4), 121.29 (C-2), 123.60 (C-3), 125.09 (C-3'), 128.85 (C-2'', 6''), 129.84 (C-1''), 136.39 (C-7'), 157.87 (C-6), 163.53 (C-4').

(8-4)

(8-1) と同様にして、以下の化合物を製造した。収率は、表2に示すとおりである。

12-[4-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インドール-3-イル]-ドデカン-1-オール (9 a、n=12)、

14-[4-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インドール-3-イル]-テトラデカン-1-オール (9 a、n=14)、

16-[4-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インドール-3-イル]-ヘキサデカン-1-オール (9 a、n=16)、

18-[4-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インドール-3-イル]-オクタデカン-1-オール (9 a、n=18)、

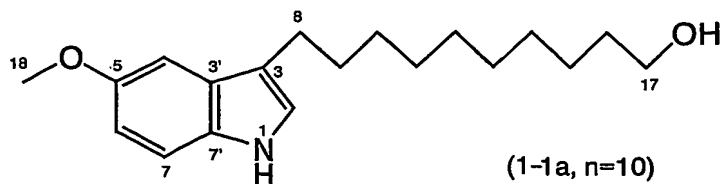
12-[5-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インド

ール-3-イル]-ドデカン-1-オール (9 b、n=12)、  
 14-[5-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホンル)-1H-インド  
 ール-3-イル]-テトラデカン-1-オール (9 b、n=14)、  
 16-[5-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホンル)-1H-インド  
 ール-3-イル]-ヘキサデカン-1-オール (9 b、n=16)、  
 18-[5-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホンル)-1H-インド  
 ール-3-イル]-オクタデカン-1-オール (9 b、n=18)、  
 12-[6-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホンル)-1H-インド  
 ール-3-イル]-ドデカン-1-オール (9 c、n=12)

表 2

	R	X=-(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OH	Formula	MW	収率
<b>9a</b>	4-MeO	10	C <sub>26</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>5</sub> S	473.63	93%
		12	C <sub>28</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>5</sub> S	501.68	94%
		14	C <sub>30</sub> H <sub>43</sub> NO <sub>5</sub> S	529.73	57%
		16	C <sub>32</sub> H <sub>47</sub> NO <sub>5</sub> S	557.79	47%
		18	C <sub>34</sub> H <sub>51</sub> NO <sub>5</sub> S	585.84	50%
<b>9b</b>	5-MeO	10	C <sub>26</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>5</sub> S	473.63	84%
		12	C <sub>28</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>5</sub> S	501.68	95%
		14	C <sub>30</sub> H <sub>43</sub> NO <sub>5</sub> S	529.73	91%
		16	C <sub>32</sub> H <sub>47</sub> NO <sub>5</sub> S	557.79	91%
		18	C <sub>34</sub> H <sub>51</sub> NO <sub>5</sub> S	585.84	94%
<b>9c</b>	6-MeO	10	C <sub>26</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>5</sub> S	473.63	80%
		12	C <sub>28</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>5</sub> S	501.68	85%

(9-1) 10-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-デカン-1-オール (1-1a、n=10) の製造:



アルゴン雰囲気下、0℃において、(8-2)で得られたインドール(9b、n=10)(288mg, 0.61mmol, 1eq)の乾燥メタノール(10mL)溶液に、リン酸水素二ナトリウム(173mg, 1.22mmol, 2eq)及びナトリウム・アマルガム(6%, 5g)を加えた。混合物を室温で12時間攪拌した後、塩化アンモニウム(50mL)飽和溶液で急冷し、エチルエーテル(50mL)で3回抽出した。抽出液をあわせ、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、ヘキサン-酢酸エチル(80-20)~(75-25)で溶出するシリカゲルで処理し、標記化合物(1-1a、n=10)を白色結晶として得た(155mg, 収率84%)。

TLC : (hexane-AcOEt : 6-4) Rf=0.38

<sup>1</sup>H NMR (200MHz),  $\delta$  : 1.30 (s br, 12H, H-10 to 15), 1.57 (m, 2H, H-16), 1.71 (m, 2H, H-9), 2.71 (t, J=7.4Hz, 2H, H-8), 3.64 (t, J=6.4Hz, 2H, H-17), 3.88 (s, 3H, H-18), 6.85 (dd, J=8.9Hz, J=2.2Hz, 1H, H-6), 6.94 (s, 1H, H-2), 7.05 (d, J=2.2Hz, 1H, H-4), 7.24 (d, J=8.9Hz, 1H, H-7), 7.86 (s, 1H, H-1).

<sup>13</sup>C NMR (50MHz),  $\delta$  : 25.22 (C-15), 25.79 (C-9), 29.48-29.64 (C-10 to 14), 30.04 (C-8), 32.87 (C-16), 56.08 (C-18), 63.15 (C-17), 101.15 (C-4), 111.75, 111.92 (C-6, 7), 116.95 (C-3), 121.99 (C-2), 128.08 (C-3'), 131.65 (C-7'), 153.82 (C-5).

(9-2) 10-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-デカン-1-オール(1-1b、n=10)の製造:

(9-1)と同様にして、標記化合物(1-1b、n=10)を白色結晶として得た(収率85%)。

TLC : (hexane-AcOEt : 6-4) Rf=0.43

<sup>1</sup>H NMR (300MHz),  $\delta$  : 1.31 (s br, 12H, H-10 to 15), 1.57 (m, 2H, H-16), 1.68 (m, 2H, H-9), 2.87 (t, J=7.5Hz, 2H, H-8), 3.64 (t, J=6.2Hz, 2H, H-17), 3.92 (s, 3H, H-18), 6.48 (d, J=7.8Hz, 1H, H-5), 6.82 (s, 1H, H-2), 6.94 (d, J=7.8Hz, 1H, H-7), 7.07 (t, J=7.8Hz, 1H, H-6), 7.88 (s, 1H, H-1).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz),  $\delta$  : 25.73 (C-15), 26.87 (C-9), 29.43-29.60 (C-10 to 14), 31.15 (C-8), 32.79 (C-16), 55.08 (C-18), 63.10 (C-17), 99.25 (C-7), 104.32 (C-5), 117.46 (C-3), 117.84 (C-3'), 119.68 (C-6), 122.52 (C-2), 138.10 (C-7'), 155.02 (C-4).

(9-3) 14-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-テトラデカン-1-オール (1-1b, n=14) の製造:

(9-1) と同様にして、標記化合物 (1-1b, n=14) を白色結晶として得た (収率99%)。

TLC : (hexane-AcOEt : 7-3)  $R_f$ =0.25

$^1\text{H}$  NMR (300MHz),  $\delta$  : 1.27 (s br, 12H, H-10 to 19), 1.57 (m, 2H, H-20), 1.68 (m, 2H, H-9), 2.86 (t,  $J$ =7.3Hz, 2H, H-8), 3.64 (t,  $J$ =6.4Hz, 2H, H-21), 3.92 (s, 3H, H-22), 6.47 (d,  $J$ =7.8Hz, 1H, H-5), 6.82 (s, 1H, H-2), 6.94 (d,  $J$ =7.8Hz, 1H, H-7), 7.07 (t,  $J$ =7.8Hz, 1H, H-6), 7.88 (s, 1H, H-1).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz),  $\delta$  : 25.72 (C-19), 26.88 (C-9), 29.42-29.69 (C-10 to 18), 31.18 (C-8), 32.80 (C-20), 55.07 (C-22), 63.10 (C-21), 99.23 (C-7), 104.31 (C-5), 117.45 (C-3), 117.88 (C-3'), 119.65 (C-6), 122.52 (C-2), 138.08 (C-7'), 155.02 (C-4).

(9-4) 10-(6-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-デカン-1-オール (1-1c, n=10) の製造:

(9-1) と同様にして、標記化合物 (1-1c, n=10) を白色結晶として得た (収率84%)。

TLC : (hexane-AcOEt : 7-3)  $R_f$ =0.14

$^1\text{H}$  NMR (300MHz),  $\delta$  : 1.30 (s br, 12H, H-10 to 15), 1.56 (m, 2H, H-16), 1.69 (m, 2H, H-9), 2.71 (t,  $J$ =7.3Hz, 2H, H-8), 3.64 (m, 2H, H-17), 3.85 (s, 3H, H-18), 6.79 (dd,  $J$ =8.6Hz,  $J$ =2.2Hz, 1H, H-5), 6.85 (s, 1H, H-2), 6.87 (m, 1H, H-7), 7.47 (d,  $J$ =8.6Hz, 1H, H-4), 7.81 (s, 1H, H-1).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz),  $\delta$  : 25.20 (C-15), 25.71 (C-9), 29.39-29.57 (C-10 to 14), 30.14 (C-8), 32.79 (C-16), 55.69 (C-18), 63.08 (C-17), 94.62 (C-7), 108.95 (C-5), 117.11 (C-3), 119.56, 119.71 (C-2, 4), 122.12 (C-3'), 137.04 (C-7'), 156.37 (C-6).

(9-5)

(9-1)と同様にして、以下に示すインドール誘導体(1-1)を製造した。いずれの化合物も白色結晶として得られ、収率は表3に、分析データは表4~6に示すとおりである。

12-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ドデカン-1-オール  
(1-1a、n=12)、

14-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-テトラデカン-1-オール  
(1-1a、n=14)、

16-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ヘキサデカン-1-オール  
(1-1a、n=16)、

18-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-オクタデカン-1-オール  
(1-1a、n=18)、

12-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ドデカン-1-オール  
(1-1b、n=12)、

16-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ヘキサデカン-1-オール  
(1-1b、n=16)、

18-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-オクタデカン-1-オール  
(1-1b、n=18)、

12-(6-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ドデカン-1-オール  
(1-1c、n=12)

14-(6-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-テトラデカン-1-オール  
(1-1c、n=14)、

16-((6-methoxy-1H-indol-3-yl)-hexadecan-1-ol (1-1c, n=16)

表 3

	R	X=-(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OH	Formula	MW	収率
1-1b	4-MeO	10	C <sub>19</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>2</sub>	303.44	85%
		12	C <sub>21</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>2</sub>	331.49	82%
		14	C <sub>23</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>2</sub>	359.55	99%
		16	C <sub>25</sub> H <sub>41</sub> NO <sub>2</sub>	387.60	92%
		18	C <sub>27</sub> H <sub>45</sub> NO <sub>2</sub>	415.65	96%
1-1a	5-MeO	10	C <sub>19</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>2</sub>	303.44	84%
		12	C <sub>21</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>2</sub>	331.49	95%
		14	C <sub>23</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>2</sub>	359.55	87%
		16	C <sub>25</sub> H <sub>41</sub> NO <sub>2</sub>	387.60	91%
		18	C <sub>27</sub> H <sub>45</sub> NO <sub>2</sub>	415.65	85%
1-1c	6-MeO	10	C <sub>19</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>2</sub>	303.44	84%
		12	C <sub>21</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>2</sub>	331.49	80%
		14	C <sub>23</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>2</sub>	359.55	92%
		16	C <sub>25</sub> H <sub>41</sub> NO <sub>2</sub>	387.60	91%

表 4

	R	n	Analysis
1-1b	4-MeO	10	<b>m.p : 66-67°C</b> <b>UV (acetonitrile) :</b> $\lambda_{\max}$ : 225nm ( $\epsilon$ 301465) ; 270nm ( $\epsilon$ 71091) ; 283nm ( $\epsilon$ 67263) ; 293nm ( $\epsilon$ 68010) <b>MS (EI) :</b> 303.4( $M^+$ , 25) ; 160.3( $C_{10}H_{10}NO$ , 100) ; 130.4( $C_9H_8N$ , 17) <b>Analysis (%) :</b> calculated C: 75.21, H: 9.63, N: 4.62, O: 10.55 found C: 75.45, H: 9.71, N: 4.54, O: 10.30
		12	<b>m.p : 45-46°C</b> <b>UV (acetonitrile) :</b> $\lambda_{\max}$ : 226nm ( $\epsilon$ 287495) ; 270nm ( $\epsilon$ 81272) ; 283nm ( $\epsilon$ 75913) ; 292nm ( $\epsilon$ 73019) <b>MS (EI) :</b> 331.4( $M^+$ , 32) ; 160.3( $C_{10}H_{10}NO$ , 100) ; 130.4( $C_9H_8N$ , 16) <b>Analysis (%) :</b> calculated C: 76.09, H: 10.03, N: 4.23, O: 9.65 found C: 76.02, H: 10.10, N: 4.12, O: 9.76
		14	<b>m.p : 48-49°C</b> <b>UV (acetonitrile) :</b> $\lambda_{\max}$ : 225nm ( $\epsilon$ 288010) ; 270nm ( $\epsilon$ 66570) ; 283nm ( $\epsilon$ 62650) ; 293 nm ( $\epsilon$ 60840) <b>MS (EI) :</b> 359.5( $M^+$ , 35) ; 160.3( $C_{10}H_{10}NO$ , 100) ; 130.4( $C_9H_8N$ , 16) <b>Analysis (%) :</b> calculated C: 76.83, H: 10.37, N: 3.90, O: 8.90 found C: 77.15, H: 10.52, N: 3.77, O: 8.56
		16	<b>m.p : 53-54°C</b> <b>UV (acetonitrile) :</b> $\lambda_{\max}$ : 225nm ( $\epsilon$ 295827) ; 270nm ( $\epsilon$ 68194) ; 283nm ( $\epsilon$ 64214) ; 293nm ( $\epsilon$ 62969) <b>MS (EI) :</b> 387.5( $M^+$ , 43) ; 160.3( $C_{10}H_{10}NO$ , 100) ; 130.3( $C_9H_8N$ , 15) <b>Analysis (%) :</b> calculated C: 77.47, H: 10.66, N: 3.61, O: 8.26 found C: 77.62, H: 10.76, N: 3.54, O: 8.08
		18	<b>m.p : 65-66°C</b> <b>UV (acetonitrile) :</b> $\lambda_{\max}$ : 225nm ( $\epsilon$ 290535) ; 270nm ( $\epsilon$ 69000) ; 283nm ( $\epsilon$ 64861) ; 293 nm ( $\epsilon$ 63535) <b>MS (EI) :</b> 415.5( $M^+$ , 41) ; 160.3( $C_{10}H_{10}NO$ , 100) ; 130.3( $C_9H_8N$ , 15) <b>Analysis (%) :</b> Calculated C: 78.02, H: 10.91, N: 3.37, O: 7.70 found C: 78.01, H: 10.98, N: 3.29, O: 7.72

表 5

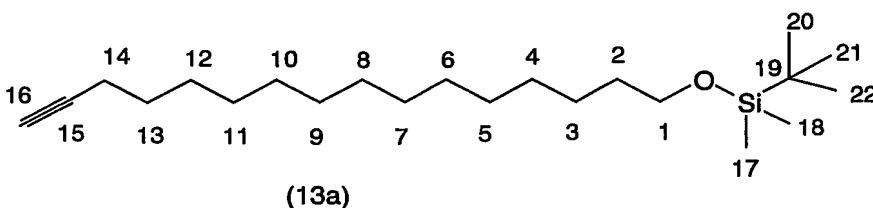
	R	n	Analysis
1-1a	5-MeO	10	<b>m.p : 75-76°C</b> <b>UV</b> (acetonitrile) : $\lambda_{\max}$ : 206nm( $\epsilon$ 209091) ; 225nm( $\epsilon$ 218030) ; 278nm( $\epsilon$ 57697) ; 297nm( $\epsilon$ 45465) <b>MS</b> (EI) : 303.4 ( $M^+$ , 25) ; 160.3 ( $C_{10}H_{10}NO$ , 100) ; 145.3 ( $C_9H_7NO$ , 7) <b>Analysis (%) :</b> calculated C: 75.21, H: 9.63, N: 4.62, O: 10.55 found C: 75.59, H: 9.79, N: 4.51, O: 10.11
		12	<b>m.p : 82-83°C</b> <b>UV</b> (acetonitrile) : $\lambda_{\max}$ : 206nm( $\epsilon$ 229893) ; 226nm( $\epsilon$ 256951) ; 278nm( $\epsilon$ 77806) ; 298nm( $\epsilon$ 58825) <b>MS</b> (EI) : 331.4 ( $M^+$ , 28) ; 160.3 ( $C_{10}H_{10}NO$ , 100) ; 145.3 ( $C_9H_7NO$ , 6) <b>Analysis (%) :</b> calculated C: 76.09, H: 10.03, N: 4.23, O: 9.65 found C: 76.43, H: 10.15, N: 4.11, O: 9.31
		14	<b>m.p : 87-88°C</b> <b>UV</b> (acetonitrile) : $\lambda_{\max}$ : 207 nm( $\epsilon$ 245040) ; 225nm( $\epsilon$ 272280) ; 278nm( $\epsilon$ 84870) ; 297nm( $\epsilon$ 64200) <b>MS</b> (EI) : 359.5 ( $M^+$ , 35) ; 160.3 ( $C_{10}H_{10}NO$ , 100) ; 145.3 ( $C_9H_7NO$ , 6) <b>Analysis (%) :</b> calculated C: 76.83, H: 10.37, N: 3.90, O: 8.90 found C: 76.86, H: 10.49, N: 3.81, O: 8.84
		16	<b>m.p : 92-93°C</b> <b>UV</b> (acetonitrile) : $\lambda_{\max}$ : 207nm( $\epsilon$ 231449) ; 225nm( $\epsilon$ 249020) ; 278nm( $\epsilon$ 78327) ; 297nm( $\epsilon$ 58439) <b>MS</b> (EI) : 387.5 ( $M^+$ , 35) ; 160.3 ( $C_{10}H_{10}NO$ , 100) ; 145.3 ( $C_9H_7NO$ , 5) <b>Analysis (%) :</b> calculated C: 77.47, H: 10.66, N: 3.61, O: 8.26 found C: 77.76, H: 10.78, N: 3.57, O: 7.89
		18	<b>m.p : 94-95°C</b> <b>UV</b> (acetonitrile) : $\lambda_{\max}$ : 207nm( $\epsilon$ 250653) ; 225nm( $\epsilon$ 285366) ; 278nm( $\epsilon$ 94624) ; 297nm( $\epsilon$ 70594) <b>MS</b> (EI) : 415.5 ( $M^+$ , 38) ; 160.3 ( $C_{10}H_{10}NO$ , 100) ; 145.3 ( $C_9H_7NO$ , 5) <b>Analysis (%) :</b> Calculated C: 78.02, H: 10.91, N: 3.37, O: 7.70 Found C: 77.88, H: 10.99, N: 3.29, O: 7.84

表 6

	R	n	Analysis
1-1c	6-MeO	10	<b>m.p : 88-89°C</b> <b>UV</b> (acetonitrile) : $\lambda_{\max}$ : 206nm( $\epsilon$ 189323) ; 228nm( $\epsilon$ 279970) ; 275nm( $\epsilon$ 56545) ; 292nm( $\epsilon$ 57990) <b>MS</b> (EI) : 303.3 ( $M^+$ , 31) ; 160.3 ( $C_{10}H_{10}NO$ , 100) ; 145.3 ( $C_9H_7NO$ , 8) <b>Analysis (%) :</b> calculated C: 75.21, H: 9.63, N: 4.62, O: 10.55 found C: 75.51, H: 9.80, N: 4.48, O: 10.21
		12	<b>m.p : 95-96°C</b> <b>UV</b> (acetonitrile) : $\lambda_{\max}$ : 204nm( $\epsilon$ 165544) ; 229nm( $\epsilon$ 252631) ; 276nm( $\epsilon$ 39748) ; 294nm( $\epsilon$ 44272) <b>MS</b> (EI) : 331.4 ( $M^+$ , 32) ; 160.3 ( $C_{10}H_{10}NO$ , 100) ; 145.3 ( $C_9H_7NO$ , 7) <b>Analysis (%) :</b> calculated C: 76.09, H: 10.03, N: 4.23, O: 9.65 found C: 76.31, H: 10.16, N: 4.17, O: 9.36

## 実施例 2

(1) tert-ブチルーヘキサデカン-15-イニルオキシジメチルシラン (13a) の製造 :



0℃において、N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン リチウム アセチリド (3.1g, 33.2mmol, 1.5eq) のDMSO (15mL) 溶液に、(14-ブromo-テトラデシルオキシ)-tert-ブチルージメチルシラン (8.9g, 21.4mmol, 1eq) のDMSO (10mL) 溶液を滴下した。この溶液を室温で6時間攪拌した後、飽和塩化カリウム水溶液 (100mL) に注ぎ、ヘキサン (100mL) で3回抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=80-20) で処理し、標記化合物を無色液体として得た (6.12g, 収率81%)。

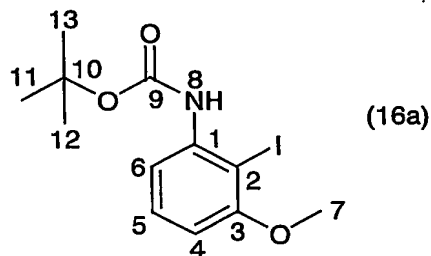
MW : (C<sub>22</sub>H<sub>44</sub>OSi) 352.67.

TLC : (hexane-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : 9-1) R<sub>f</sub>=0.38.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ : 0.04 (s, 6H, H-17, 18), 0.90 (s, 9H, H-20, 21, 22), 1.25-1.55 (m, 24H, H-3 to 13), 1.93 (t, J=2.5Hz, 1H, H-16), 2.15 (td, J=7.0Hz, J=2.7Hz, 2H, H-14), 3.59 (t, J=6.6Hz, 2H, H-1).

<sup>13</sup>C NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ : -5.28 (C-17, 18), 18.38 (C-14), 18.41 (C-19), 25.96 (C-20, 21, 22), 28.48-29.61 (C-3 to 13), 32.86 (C-2), 63.33 (C-1), 67.98 (C-16), 84.80 (C-15).

(2-1)(2-ヨード-3-メトキシフェニル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(16a)の製造:



-20℃において、tert-ブチル(3-メトキシフェニル)-カルバミン酸(5g, 22.4mmol, 1eq)の乾燥ジエチルエーテル(50mL)溶液に、t-BuLiのペンタン溶液(35mL, 49.3mmol, 2.2eq)を加え、3時間攪拌した。-78℃において、この混合液にヨウ素(6.83g, 26.9mmol, 1.2eq)のジエチルエーテル(60mL)溶液を加え、全体を室温まで徐々に温め、20時間攪拌した。Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>の飽和水溶液(100mL)を加えた後、この混合物をジエチルエーテル(100mL)で3回抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲル(溶離液:ヘキサン-AcOEt=90-10)で処理し、標記化合物を白色固体として得た(5.755g, 収率74%)。

MW : (C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>INO<sub>3</sub>) 349.17.

TLC : (hexane-AcOEt : 8-2) R<sub>f</sub>=0.59.

m. p. : 69-71°C.

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  : 1.53 (s, 9H, H-11, 12, 13), 3.88 (s, 3H, H-7), 6.53 (dd,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=1.3\text{Hz}$ , 1H, H-6), 7.04 (s, 1H, H-8), 7.25 (td,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=0.4\text{Hz}$ , 1H, H-5), 7.73 (dd,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=1.3\text{Hz}$ , 1H, H-4).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  : -28.3 (C-11, 12, 13), 56.5 (C-7), 80.95 (C-10), 90.10 (C-2), 105.40 (C-4), 112.5 (C-6), 129.63 (C-5), 13.76 (C-1), 153.39 (C-3), 158.23 (C-9).

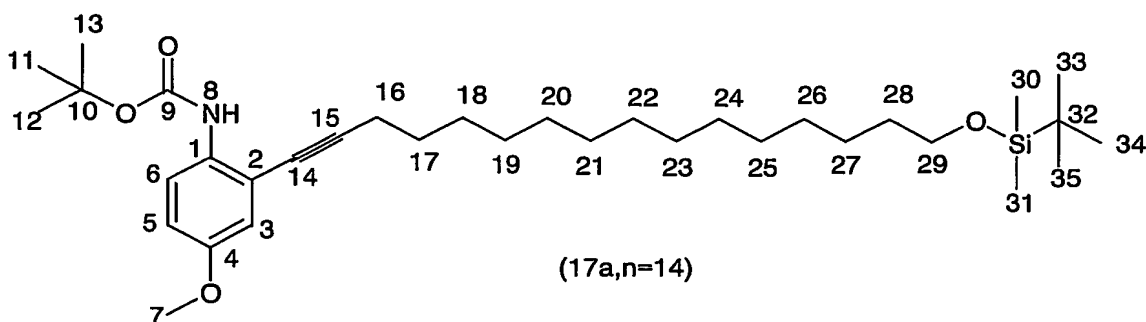
(2-2)(2-ヨード-6-メトキシフェニル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(16b)の製造:

(2-1)と同様にして、標記化合物(16b)を得た(収率46%).

(2-3)(2-ヨード-4-メトキシフェニル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(16c)の製造:

(2-1)と同様にして、標記化合物(16c)を得た(収率26%).

(3-1){2-[16-(tert-ブチル-ジメチルシラノキシ)-ヘキサデカン-1-イニル]-4-メトキシフェニル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(17a,  $n=14$ )の製造:



tert-ブチル-ヘキサデカン-15-イニルオキシジメチルシラン(757mg, 2.15mmol, 1.5eq)、(2-ヨード-4-メトキシフェニル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(500mg, 1.43mmol, 1eq)、 $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (45mg, 0.064mmol, 0.05eq)、CuI(12mg, 0.064mmol, 0.05eq)及び $\text{Et}_3\text{N}$ (5mL)の混合物を24時間還流した。反応

混合物に水 (50mL) 及びAcOEt (60mL) を加え、セライト (celite) で濾過した。濾液をAcOEt (100mL) で3回抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン-AcOEt=98-2) で処理し、標記化合物を淡黄色液体として得た (754mg, 収率92%)。

MW : (C<sub>34</sub>H<sub>59</sub>NO<sub>4</sub>Si) 573.92.

TLC : (hexane-AcOEt : 9-1) R<sub>f</sub>=0.49.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ : 0.04 (s, 6H, H-30, 31), 0.89 (s, 9H, H-33, 34, 35), 1.26-1.70 (m, 24H, H-17 to 28), 1.50 (s, 9H, H-32, 33, 34), 2.48 (t, J=6.9Hz, 2H, H-16), 3.59 (t, J=6.6Hz, 2H, H-29), 3.76 (s, 3H, H-7), 6.81 (m, 2H, H-3, 5), 7.07 (s, H-8), 7.96 (d, J=8.8Hz, 1H, H-6).

<sup>13</sup>C NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ : -5.28 (C-30, 31), 18.35 (C-32), 19.55 (C-16), 25.78 (C-33, 34, 35), 25.96 (C-27), 28.34-29.64 (C-17 to C-26), 32.87 (C-28), 55.52 (C-7), 63.32 (C-29), 76.05 (C-14), 80.29 (C-10), 97.29 (C-15), 115.01 (C-5), 116.06 (C-6), 118.96 (C-3), 133.12 (C-1), 152.69 (C-4), 154.32 (C-9).

(3-2)

(3-1) と同様にして、以下の化合物を製造した。収率は、表7に示すとおりである。

{2-[18-(tert-ブチルジメチルシラノキシ)-オクタデカン-1-イル]-4-メトキシフェニル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル (17a, n=16)、

{2-[16-(tert-ブチルジメチルシラノキシ)-ヘキサデカン-1-イル]-3-メトキシフェニル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル (17b, n=14)、

{2-[18-(tert-ブチルジメチルシラノキシ)-オクタデカン-1-イル]-3-メトキシフェニル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル (17b、

$n = 16$ ),

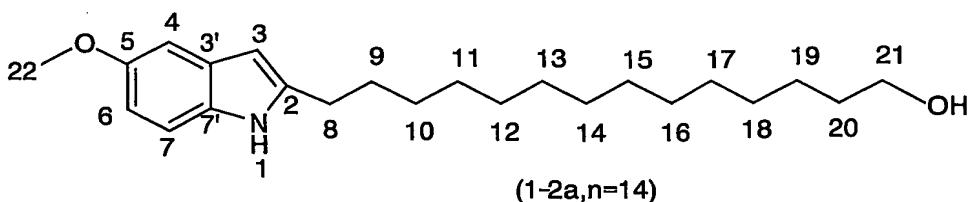
{2-[16-(tert-ブチルジメチルシラノキシ)-ヘキサデカン-1-イル]-6-メトキシフェニル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル (17c,  $n = 14$ )

{2-[18-(tert-ブチルジメチルシラノキシ)-オクタデカン-1-イル]-6-メトキシフェニル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル (17c,  $n = 16$ )

表 7

	R	$Y = -(\text{CH}_2)_n\text{OH}$	収率
17a	4-MeO	14	92%
		16	90%
17b	3-MeO	14	75%
		16	61%
17c	6-MeO	14	57%
		16	37%

(4-1) 14-(5-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-テトラデカン-1-オール (1-2a,  $n = 14$ ) の製造:



TBAFの1M THF溶液 (5.1mL, 5.1mmol, 15eq) 及び{2-[16-(tert-ブチルジメチルシラノキシ)-ヘキサデシニル]-4-メトキシフェニル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル (195mg, 0.34mmol, 1eq) の混合物を、24時間還流した。THFを除去した後、残渣を水50mLで希釈し、AcOEt (50mL) で3回

抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン-AcOEt = 70-30）で処理し、標記化合物を白色固体として得た（79.1mg, 収率81%）。

MW : ( $C_{23}H_{37}NO_2$ ) 359.55.

TLC : (hexane-AcOEt : 7-3)  $R_f$ =0.3.

m. p. : 68-69°C.

$^1H$  NMR (300MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  : 1.26 (s br, 20H, H-10 to 19), 1.52-1.72 (m, 4H, H-9, 20), 2.72 (t,  $J$ =7.4Hz, 2H, H-8), 3.64 (t,  $J$ =6.6Hz, 2H, H-21), 3.84 (s, 3H, H-22), 6.16 (s, 1H, H-3), 6.77 (dd,  $J$ =8.8Hz,  $J$ =2.2Hz, 1H, H-6), 7.0 (d,  $J$ =2.2Hz, 1H, H-4), 7.17 (d,  $J$ =8.8Hz, 1H, H-7), 7.78 (s, 1H, H-1).

$^{13}C$  NMR (75MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  : 25.71 (C-19), 28.35 (C-8), 29.22-29.58 (C-9 to 18), 32.79 (C-20), 55.90 (C-22), 63.08 (C-21), 99.33 (C-3), 101.99 (C-6), 110.67 (C-7), 110.83 (C-4), 129.31 (C-3'), 130.90 (C-7'), 140.89 (C-2), 154.07 (C-5).

analysis (%) :  $C_{23}H_{37}NO_2$ として、calculated ; C=76.83, H=10.37, N=3.9

found ; C=76.99, H=10.51, N=3.82.

MS : 359.3 ( $M^+$ , 63), 173.9 ( $C_{11}H_{13}NO$ , 66), 160.1 ( $C_{10}H_{11}NO$ , 100).

UV : (acetonitrile) :  $\lambda_{max}$  : 219nm ( $\epsilon$  25575), 294nm ( $\epsilon$  6951), 306nm ( $\epsilon$  4292).

(4-2)

(4-1)と同様にして、以下に示すインドール誘導体(1-2)を得た。収率は、表8に示すとおりである。

16-(5-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-ヘキサデカン-1-オール(1-2a,  $n=16$ ):

MW : ( $C_{25}H_{41}NO_2$ ) 387.60

TLC : (hexane-AcOEt : 7-3)  $R_f$ =0.29.

$^1H$  NMR (300MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  : 1.26 (s br, 24H, H-10 to 21), 1.52-1.72 (m, 4H, H-9, 22), 2.72 (t,  $J$ =7.4Hz, 2H, H-8), 3.64 (t,  $J$ =6.6Hz, 2H, H-23), 3.84 (s, 3H,

H-24), 6.16 (s, 1H, H-3), 6.76 (dd,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H, H-6), 7.01 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H, H-4), 7.17 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H, H-7), 7.77 (s, 1H, H-1).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  : 25.71 (C-21), 28.35 (C-8), 29.22-29.58 (C-9 to 20), 32.79 (C-22), 55.90 (C-24), 63.08 (C-23), 99.33 (C-3), 101.99 (C-6), 110.67 (C-7), 110.83 (C-4), 129.31 (C-3'), 130.90 (C-7'), 140.89 (C-2), 154.07 (C-5).

analysis (%) :  $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{NO}_2$ として、calculated ; C=77.47, H=10.66, N=3.61

found ; C=77.64, H=10.84, N=3.43.

14 - (4-メトキシ-1H-インドール-2-イル) - テトラデカン-1-オール (1-2b,  $n=14$ ) :

MW : ( $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{NO}_2$ ) 359.55

TLC : (hexane-AcOEt : 7-3)  $R_f=0.37$ .

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  : 1.26 (s br, 20H, H-10 to 19), 1.52-1.75 (m, 4H, H-9, 20), 2.73 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H, H-8), 3.64 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H, H-21), 3.95 (s, 3H, H-22), 6.33 (s, 1H, H-3), 6.50 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H, H-5), 6.93 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H, H-7), 7.04 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H, H-6), 7.91 (s, 1H, H-1).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  : 25.71 (C-19), 28.18 (C-8), 29.19-29.59 (C-9 to 18), 32.79 (C-20), 55.29 (C-22), 63.10 (C-21), 96.46 (C-3), 99.58 (C-7), 103.86 (C-5), 119.14 (C-3'), 121.59 (C-6), 137.10 (C-7'), 138.45 (C-2), 152.59 (C-4).

analysis (%) :  $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{NO}_2$ として、calculated ; C=76.83, H=10.37, N=3.9

found ; C=76.90, H=10.45, N=3.79.

16 - (4-メトキシ-1H-インドール-2-イル) - ヘキサデカン-1-オール (1-2b,  $n=16$ ) :

MW : ( $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{NO}_2$ ) 387.60

TLC : (hexane-AcOEt : 7-3)  $R_f=0.37$ .

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  : 1.25 (s br, 24H, H-10 to 21), 1.52-1.73 (m, 4H, H-9, 22), 2.73 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H, H-8), 3.64 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H, H-23), 3.94 (s, 3H,

H-24), 6.33 (s, 1H, H-3), 6.50 (d, J=7.9Hz, 1H, H-5), 6.93 (d, J=7.9Hz, 1H, H-7), 7.03 (t, J=7.9Hz, 1H, H-6), 7.89 (s, 1H, H-1).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  : 25.72 (C-21), 28.18 (C-8), 29.19-29.62 (C-9 to 20), 32.79 (C-22), 55.29 (C-24), 63.10 (C-23), 96.47 (C-3), 99.58 (C-7), 103.85 (C-5), 119.14 (C-3'), 121.59 (C-6), 137.11 (C-7'), 138.45 (C-2), 152.59 (C-4).

analysis (%) :  $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{NO}_2$ として、calculated ; C=77.47, H=10.66, N=3.61

found ; C=77.40, H=10.82, N=3.46.

14 - (7-メトキシ-1H-インドール-2-イル) - テトラデカン-1-オール (1-2c, n=14) :

MW : ( $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{NO}_2$ ) 359.55

TLC : (hexane-AcOEt : 7-3) Rf=0.48.

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  : 1.26 (s br, 20H, H-10 to 19), 1.52-1.73 (m, 4H, H-9, 20), 2.74 (t, J=7.7Hz, 2H, H-8), 3.64 (t, J=6.6Hz, 2H, H-21), 3.95 (s, 3H, H-22), 6.21 (s, 1H, H-3), 6.58 (d, J=7.8Hz, 1H, H-6), 6.98 (t, J=7.8Hz, 1H, H-5), 7.14 (d, J=7.8Hz, 1H, H-4), 8.12 (s, 1H, H-1).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  : 25.72 (C-19), 28.05 (C-8), 28.88-29.59 (C-9 to 18), 32.79 (C-20), 55.21 (C-22), 63.09 (C-21), 99.75 (C-3), 101.07 (C-6), 112.63 (C-4), 119.80 (C-5), 122.58 (C-3'), 130.08 (C-7'), 139.60 (C-2), 145.50 (C-7).

analysis (%) :  $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{NO}_2$ として、calculated ; C=76.83, H=10.37, N=3.9

found ; C=75.51, H=10.30, N=3.40.

16 - (7-メトキシ-1H-インドール-2-イル) - ヘキサデカン-1-オール (1-2c, n=16) :

MW : ( $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{NO}_2$ ) 387.60

TLC : (hexane-AcOEt : 7-3) Rf=0.49.

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  : 1.26 (s br, 24H, H-10 to 21), 1.52-1.73 (m, 4H, H-9, 22), 2.74 (t, J=7.7Hz, 2H, H-8), 3.64 (t, J=6.6Hz, 2H, H-23), 3.95 (s, 3H,

H-24), 6.20 (s, 1H, H-3), 6.58 (d, J=7.8Hz, 1H, H-6), 6.98 (t, J=7.8Hz, 1H, H-5), 7.14 (d, J=7.8Hz, 1H, H-4), 8.13 (s, 1H, H-1).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  : 25.72 (C-21), 28.23 (C-8), 29.27-29.61 (C-9 to 20), 32.79 (C-22), 55.24 (C-24), 63.09 (C-23), 99.76 (C-3), 101.04 (C-6), 112.62 (C-4), 119.80 (C-5), 122.59 (C-3'), 130.06 (C-7'), 139.62 (C-2), 145.52 (C-7).

analysis (%) :  $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{NO}_2$ として、calculated ; C=77.47, H=10.66, N=3.61

found ; C=77.65, H=10.92, N=3.32.

表 8

	R	$\text{Y} = -(\text{CH}_2)_n\text{OH}$	収率
1-2a	5-MeO	14	81%
		16	77%
1-2b	4-MeO	14	84%
		16	76%
1-2c	7-MeO	14	66%
		16	58%

#### 試験例 1

WeissとReynolds (1996) の方法に準じて、E S細胞から神経幹細胞の作成を行った。すなわち、マウス胎児より線条体を摘出し、E G F (20ng/mL) を含む培養液中に細胞を分散させ、5 %  $\text{CO}_2$  及び37℃の環境下で5日間培養を行った。その後、Dissociation Medium (Sigma社製) 中、400rpmの条件で5分間遠心を行い、神経幹細胞の塊であるNeurospheresを得た。このNeurospheresを培養液中に分散させ、同一条件で培養を行い、セカンダリーNeurospheresを得た。

24穴のプレート内に入れた滅菌カバー・ガラスをポリオルニチン溶液 (30  $\mu\text{g/mL}$ ) で一晩処理した後、リン酸緩衝液で3回濯ぎ、各カバー・ガラスにNeurospheresが20～50個になるように植えた。エタノールで $10^{-6}\text{M}$ の濃度に調整した被検化合物を適用し、Neurospheresが十分に分化する期間 (通常24

時間) 培養した。被検化合物としては、実施例で得られた各種インドール誘導体を用い、被検化合物を用いないものをコントロールとした。

十分に分化したNeurospheresを4%パラ・ホルムアルデヒドで固定し、リン酸緩衝液で洗浄後、5分間0.5% Triton-X100を加え、再びリン酸緩衝液で洗浄を行った。神経細胞を標識するマウス・モノクローナル抗体の抗MAP2 (2a+2b) (Sigma社)、オリゴデンドロサイトを標識するマウス・モノクローナル抗体の抗O4 (Boehringer社) 及びアストロサイトを標識するウサギ・ポリクローナル抗体の抗GFAP (DAKO社) を加え、室温で1時間あるいは4℃で一晩培養した。抗マウスIgM抗体及び蛍光指示薬を加え室温で1時間培養し、リン酸緩衝液で洗浄した後、共焦点顕微鏡上にカバー・ガラスを設置し、Neurospheresの分化を観察した。結果を表9に示す。

表 9

	R	X=-(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OH	Y=-(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OH	コントロールに対する 神経細胞 (%)	分化誘導
コントロール				100	+
1-1b	4-MeO	16		133	+
1-1a	5-MeO	14		143	++
		16		168	++
		18		169	++
1-1c	6-MeO	16		135	++
		18		156	++
1-2a	4-MeO		16	135	++
1-2b	5-MeO		14	147	++
			16	184	++
1-2c	7-MeO		16	128	+

表9の結果より、本発明のインドール誘導体(1)は、神経幹細胞の塊であるNeurospheresを神経細胞へと分化誘導する作用を有することが確認された。

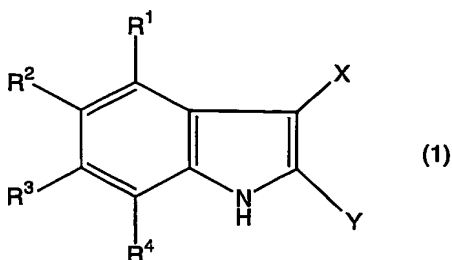
#### 産業上の利用可能性

本発明のインドール誘導体(1)又はその塩は、神経幹細胞を特異的に神経細

胞へと分化誘導する作用を有し、神経細胞の脱落・変性による脳機能障害（例えばアルツハイマー痴呆症、パーキンソン病等）や、神経障害（運動麻痺等）の予防・治療薬等の医薬、幹細胞分化促進剤などとして有用である。

## 請求の範囲

## 1. 次の一般式 (1)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ の少なくとも1つは炭素数1～20のアルコキシ基を示し、残余は水素原子、炭素数1～6のアルキル基、アセチル基又は水酸基を示す。X及びYのいずれか一方は $-(CH_2)_nOH$  ( $n$ は0～30の数を示す)を示し、他方は水素原子を示す)

で表わされるインドール誘導体又はその塩。

2. 一般式 (1) において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ のいずれか1つが炭素数1～10のアルコキシ基で、残余が水素原子、 $n$ が10～20である請求項1記載のインドール誘導体又はその塩。

3. 請求項1又は2記載のインドール誘導体又はその塩を有効成分とする医薬。

4. 脳機能障害又は神経障害の予防・治療薬である請求項3記載の医薬。

5. 請求項1又は2記載のインドール誘導体又はその塩を有効成分とする幹細胞分化促進剤。

6. 請求項1又は2記載のインドール誘導体又はその塩、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

7. 請求項1又は2記載のインドール誘導体又はその塩を投与することを特徴とする脳機能障害又は神経障害の処置方法。

8. 請求項1又は2記載のインドール誘導体又はその塩の、医薬を製造するための使用。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09244

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D209/12, A61K31/404, A61P25/00, 25/28, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D209/12, A61K31/404, A61P25/00, 25/28, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Metabolic Brain Disease, (2001), 16(3/4), pages 199 to 205	1, 3-6, 8
X	JP 2002-114763 A (MEIJI MILK PROD. CO., LTD.), 16 April, 2002 (16.04.02), (Family: none)	1-6, 8
A	WO 99/08987 A1 (MEIJI MILK PROD. CO., LTD.), 25 February, 1999 (25.02.99), & EP 1003706 A1 & US 6228893 B1 & JP 2001-515058 A	1-6, 8
X	Chemical Abstracts, Vol.64, abs.No.17523c-e	1, 3, 6, 8
X	Chemical Abstracts, Vol.53, abs.No.18972i-18973f	1

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
19 September, 2003 (19.09.03)

Date of mailing of the international search report  
07 October, 2003 (07.10.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09244

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4053624 A (BOEHRINGER MANNHEIM GmbH.), 11 October, 1977 (11.10.77), & DE 2426439 A & GB 1447474 A & CH 612423 A & FR 2272663 A & JP 51-4167 A & AT 7504122 A & AT 7701030 A & CH 615421 A	1, 8
X	JP 49-34986 B1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.), 19 September, 1974 (19.09.74), (Family: none)	1
X	US 3996241 A (BOEHRINGER MANNHEIM GmbH.), 07 December, 1976 (07.12.76), & DE 2358973 A & CA 1036610 A & SE 7414571 A & ZA 7407433 A & AU 7475575 A & FI 7403372 A & ES 432163 A & BE 822511 A & NL 7415249 A & GB 1438218 A & FR 2252095 A & JP 50-84566 A & AT 7409469 A & CH 607998 A	1
X	J.Méd.Chem., (1998), 41(9), p.3624-34	1
X	J.Chem.Soc., Sec. C: Organic, (1971), (1), p.178-81	1
X	Tetrahedron Lett., (1969), (1), pages 19 to 22	1
X	US 2002/058648 A1 (HAMMERLY), 16 May, 2002 (16.05.02), (Family: none)	1, 3, 6, 8
X	WO 98/50357 A2 (THE TEXAS A & M UNIVERSITY SYSTEM), 12 November, 1998 (12.11.98), & US 5948808 A & AU 9891021 A & EP 971890 A2	1, 3, 6, 8
X	EP 747379 A1 (ADIR ET CHAMPAGNIE), 11 December, 1996 (11.12.96), & FR 2735129 A & JP 8-333362 A & CA 2178302 A & AU 9654735 A & CN 1143642 A & NO 9602360 A & US 5703070 A & ZA 9604842 A	1, 8
X	JP 6-166672 A (MITSUI TOATSU CHEMICALS), 14 June, 1994 (14.06.94), (Family: none)	1, 3, 6, 8

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09244

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4147786 A (CIBA-GEIGY A.-G.), 03 April, 1979 (03.04.79), & DE 2609289 A & SE 7602729 A & NO 7600774 A & GB 1534351 A & FI 7600584 A & FR 2303541 A & ES 445874 A & AU 7611750 A & IL 49171 A & BE 839347 A & DK 7601014 A & NL 7602508 A & JP 51-113878 A & US 4242347 A	1, 8
X	US 3974179 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORP.), 10 August, 1976 (10.08.76), & US 3843681 A & US 3939178 A & US 4012417 A & US 4036842 A & US 4223151 A	1, 8
X	Chem. Pharm. Bull., (2001), 49(5), p.563-71	1, 8
X	Phytochemistry, (1985), 24(3), pages 598 to 600	1
X	Chemical Abstracts, Vol.97, abs.No.215214	1
X	Chemical Abstracts, Vol.94, abs.No.173764	1
X	Chemical Abstracts, Vol.79, abs.No.41545	1
X	Chemical Abstracts, Vol.78, abs.No.43192	1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09244

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 7

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The invention as set forth in claim 7 pertains to method for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl<sup>7</sup> C07D209/12, A61K31/404, A61P25/00, 25/28, 43/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl<sup>7</sup> C07D209/12, A61K31/404, A61P25/00, 25/28, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Metabolic Brain Disease, (2001), 16(3/4), p. 199-205	1, 3-6, 8
X	JP 2002-114763 A (MEIJI MILK PROD. CO., LTD.) 2002. 04. 16 (ファミリーなし)	1-6, 8
A	WO 99/08987 A1 (MEIJI MILK PROD. CO., LTD.) 1999. 02. 25 & EP 1003706 A1 & US 6228893 B1 & JP 2001-515058 A	1-6, 8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行人若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日  
19. 09. 03

国際調査報告の発送日  
07.10.03

国際調査機関の名称及びあて先  
日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号 100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)  
富永 保  
4 P 9159  
電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Chemical Abstracts, vol. 64, abs. no. 17523c-e	1, 3, 6, 8
X	Chemical Abstracts, vol. 53, abs. no. 18972i-18973f	1
X	US 4053624 A (BOEHRINGER MANNHEIM G.M.B.H.) 1977. 10. 11 & DE 2426439 A & GB 1447474 A & CH 612423 A & FR 2272663 A & JP 51-4167 A & AT 7504122 A & AT 7701030 A & CH 615421 A	1, 8
X	JP 49-34986 B1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) 1974. 09. 19 (ファミリーなし)	1
X	US 3996241 A (BOEHRINGER MANNHEIM G.M.B.H.) 1976. 12. 07 & DE 2358973 A & CA 1036610 A & SE 7414571 A & ZA 7407433 A & AU 7475575 A & FI 7403372 A & ES 432163 A & BE 822511 A & NL 7415249 A & GB 1438218 A & FR 2252095 A & JP 50-84566 A & AT 7409469 A & CH 607998 A	1
X	J. Med. Chem., (1998), 41 (9), p. 3624-34	1
X	J. Chem. Soc., Sec. C: Organic, (1971), (1), p. 178-81	1
X	Tetrahedron Lett., (1969), (1), p. 19-22	1
X	US 2002/058648 A1 (HAMMERLY) 2002. 05. 16 (ファミリーなし)	1, 3, 6, 8
X	WO 98/50357 A2 (THE TEXAS A & M UNIVERSITY SYSTEM) 1998. 11. 12 & US 5948808 A & AU 9891021 A & EP 971890 A2	1, 3, 6, 8
X	EP 747379 A1 (ADIR ET CHAMPAGNIE) 1996. 12. 11 & FR 2735129 A & JP 8-333362 A & CA 2178302 A & AU 9654735 A & CN 1143642 A & NO 9602360 A & US 5703070 A & ZA 9604842 A	1, 8
X	JP 6-166672 A (MITSUI TOATSU CHEMICALS) 1994. 06. 14 (ファミリーなし)	1, 3, 6, 8
X	US 4147786 A (CIBA-GEIGY A.-G.) 1979. 04. 03 & DE 2609289 A & SE 7602729 A & NO 7600774 A & GB 1534351 A & FI 7600584 A & FR 2303541 A & ES 445874 A & AU 7611750 A & IL 49171 A & BE 839347 A & DK 7601014 A & NL 7602508 A & JP 51-113878 A & US 4242347 A	1, 8
X	US 3974179 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORP.) 1976. 08. 10 & US 3843681 A & US 3939178 A & US 4012417 A & US 4036842 A & US 4223151 A	1, 8

様式PCT/ISA/210 (第2ページの続き) (1998年7月)

## 第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 7 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 7 に記載された発明は、人体の治療による処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

## 第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。